



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA
SEKEL DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevda MAMMADOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2021



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA
SEKEL DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevda MAMMADOVA

Danışman

Doç. Dr. Ayşenur PAÇ KISAARSLAN

KAYSERİ- 2021

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak eğitim aldığım dört yıl sürecinde bana derin bilgisi, tecrübesi, disiplinli çalışma tarzı ile örnek olan saygıdeğer tez hocam Doç.Dr.Ayşenur PAÇ KISAARSLAN'a sabrı, anlayışı ve emeklerinden dolayı derin minnettarlığımı bildiriyorum.

Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Duran Arslan hocamızın timsalında tüm Erciyes Pediatri ekibinde ilim ve bilim yolunda azimle emek veren değerli öğretim üyelerine ve severek çalıştığım asistan arkadaşlarıma şükanlarımı sunarım.

Aynı zamanda tezimin her aşamasında elinden geleni esirgemeyen Pediatrik Romatoloji bölümü ekibine, özellikle Prof.Dr.M.Hakan Poyrazoğluna, Uzm.Dr.Sümeyra Özdemir içek, Uzm.Dr.Nihal Şahin, Uzm.Dr.Sema Nur Taşkın, Uzm.Dr.Şeyda Doğantan'a sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim sürecinde tanımaktan mutluluk duyduğum, beni yabancı ülkede yalnız hissettirmeyen sevgili meslektaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma yardımlarından ve dostcanlı davranışlarından yana teşekkür ederim.

Son olarak, ne olursa olsun benim başaracağıma hep inanan, tüm zor günlerde beni destekleyen fedakar aileme, hayatıma mutluluk getiren, işimde ve eğitimimde motivasyon kaynağım olan kızım Ayla'ya hayatımda oldukları için teşekkür ederim.

Dr. Sevdâ MAMMADOVA

Kayseri, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemioloji	5
2.1.4. Etiopatogenez	6
2.1.5. Sistemik Jüvenil İdiyopatik Artrit	7
2.1.6. Oligoartiküler Jüvenil İdiyopatik Artrit	12
2.1.7. Poliartiküler Jüvenil İdiyopatik Artrit	15
2.1.8. Entesit ilişkili Artrit	18
2.1.9. Psoriyatik Artrit	19
2.1.10. Undifferansiye Artrit	21
2.1.11 Jüvenil İdiyopatik Artrit Hastalık Değerlendirme Ölçütleri (30)	21
2.1.12. Jüvenil İdiyopatik Artrit Hasar Değerlendirmesi (30)(Ek4)	26
2.1.13. İlaç Tedavisi	26
2.1.14. Laboratuvar Bulguları	39
3. HASTA SEÇİMİ VE METOT	45
4. BULGULAR	47
4.1. Hastaların Demografik Verileri	47
4.2. Hastaların İlk Tanı Klinik Ve Laboratuvar Değerlendirmesi	51
4.3. Hastaların Takiplerindeki Klinik Ve Laboratuvar Değerlendirmesi	53

4.4. Hastalara Kullanılan Biyolojik Ve Biyolojik Olmayan Dmard'lar	55
4.5. Komorbid Hastalıklar ve Verilen Tedaviler	56
4.6. Hastalık Değerlendirme Skorları ve Jadı Skorlarının Değerlendirilmesi	58
4.7. JADI-A Ve JADI-E Skoru Üzerine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi	60
4.8. JADI-A ve JADI-E Üzerine Etkili Faktörlerin Kesim Noktalarının Tespit Edilmesi.....	62
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ.....	74
7. KAYNAKLAR.....	76
EKLER.....	88
EK 1. ACR 2011 kılavuzu.....	88
Ek 2. ACR 2013 kılavuzu	88
Ek 3. ACR 2019 kılavuzu	89
Ek 4. JADI-A; JADI-E skarlama sistemi.....	90
EK 5. Araştırma Kılavuzu	92
ONAY.....	95

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACR	: American College of Rheumatology-Amerikan Romatoloji Derneği
AFR	: Akut faz reaktanı
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-CCP	: Anti-siklik sitriline peptid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre nitrojeni
CARRA	: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance-Çocukluk Artrit ve Romatoloji Araştırma Birliği
CHAQ	: Child Health Assessment Questionnaire-Çocuk Sağlığı Değerlendirme Anketi
COX	: Siklookijenaz
CRP	: C-reaktif protein
CSA	: Siklosporin-A
DEXA	: Dual energy x-ray absorptiometry-kemik yoğunluğu
DM	: Diabetes Mellitus
DMARD	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs- Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar
ERA	: Entesit Related Arthritis- Entezit ilişkili artrit
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology - Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi
EÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

FDA	: Food and Drug Administration- Gıda ve İlaç Dairesi
FMF	: Familial Mediterranean Fever-Ailesel Akdeniz Ateşi
GAS	: Görsel Analog Skalası((GAS), Visual Analog Scale(VAS1-10cm)
GİS	: Gastrointestinal sistem
GK	: Glukokortikoid
HB	: Hemoglobin
HQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: Human Leucosit Antigene- İnsan Lökosit Antijeni
HLH	: Hemofagositik Lenfositosis
HPA	: Hipotalamo-pituiter aks
HSM	: Hepatosplenomegali
İAS	: İntraartiküler steroid
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
İL	:İnterlökin
ILAR	:International League of Associations for Rheumatology- Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi
İV	: İntravenöz
İVİG	: İntravenöz İmmünglobulin
JADAS	: Juvenile Arthritis Disease Activity Score- Jüvenil Artrit Hastalık Aktivite Skoru
JADI-A	: Juvenil Arthritis Damage Index Articulare- Jüvenil Artrit Hasar indeksi- artiküler
JADI-E	: Juvenil Arthritis Damage Index Extraarticulare- Jüvenil artrit hasar indeksi intraartiküler
JDM	: Juvenil Dermatomyozit
JİA	: Jüvenil İdiopatik Artrit
JKA	: Jüvenil Kronik Artrit
JRA	: Jüvenil Romatoid Artrit
JsPA	: Jüvenil spondiloartropati
JsPADAI	: Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index - Jüvenil Spondiloartrit Hastalık Aktivite Skoru
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri

KŞ	: Kan şekeri
LAP	: Lenfadenopati
LEF	: Leflunomid
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MMR	: Measles, Mumps, Rubella- Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NK	: Natural Killer- Doğal öldürücü hücreler
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
OGTT	: Oral Glükoz Tolerans Testi
oJİA	: oligoartiküler Jüvenil İdiyopatik Artrit
PİY	: Primer immün yetmezlik
pJİA	: poliaritiküler Jüvenil İdiyopatik Artrit
PLT	: Platelet- Trombosit
PMP	: Pulse Metil Prednisolon
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PRİNTO	: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation –Uluslararası Pediatrik Romatoloji Çalışmalar Birliği
PsA	: Psoriyatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid faktör
SC	: Subkütan
SJADAS	: Systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score –Sistemik juvenile artrit hastalık aktivite skoru
sJİA	: Sistemik başlangıçlı Jüvenil İdiyopatik Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSZ	: Sulfasalazin
TBC	: Tüberküloz
TH	: T helper
TİT	: Tam idrar tahlili
TKS	: Tam kan sayımı
TME	: Temporomandibuler eklem

TNF	: Tümör nekroz faktör
USG	: Ultrasonografi
ÜA	: Ürik asit
ÜK	: Ülseratif Kolit
WBC	: White blood cell-beyaz kan hücresi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Jüvenil İdiyopatik artrit ILAR 1995 sınıflaması.....	4
Tablo 2. Klinik seyrine göre sJİA'nın Steinbrocker sınıflaması.....	8
Tablo 3. Ayırıcı tanı	8
Tablo 4. Hastalarda inaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları(Wallace kriterleri).....	9
Tablo 5. 2016 Sistemik JİA'da MAS sınıflandırma kriterleri.....	12
Tablo 6. JİA hastalarında göz muayene sıklığı	13
Tablo 7. Juvenile artrit hastalık aktivite skoru (JADAS).....	22
Tablo 8. Sistemik JİA'da aktivasyon skorlaması(sJADAS)	22
Tablo 9. Jüvenil Spondiloartrit Hastalık Aktivite Skoru (JsPADAS).....	22
Tablo 10. Çocuk Sağlığı Değerlendirme Anketi (CHAQ).....	23
Tablo 11. ACR tedavi yanıtının değerlendirilmesi	25
Tablo 12. Çocuklarda kullanılan NSAİİ ve kullanım dozları	29
Tablo 13. Sık kullanılan DMARD'ların kullanım kılavuzu	32
Tablo 14. Glukokortikoid uygulama şemaları	35
Tablo 15. Çocukluk çağında steroidlerin intra artiküler enjeksiyon dozu	35
Tablo 16. Jüvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlar	39
Tablo 17. Sinovyal sıvı özellikleri.	41
Tablo 18. Hastaların Demografik Verileri	50
Tablo 19. İlk Tanı Klinik Ve Laboratuvar Değerlendirme	52
Tablo 20. Hastaların Takiplerindeki Klinik Ve Laboratuvar Özellikler	54
Tablo 21. Biyolojik ve Biyolojik Olmayan DMARD'lar	56
Tablo 22. Komorbid Hastalıklar ve Verilen Tedaviler	57
Tablo 23. Hastalık Değerlendirme Skorları Ve JADI Skorlarının Değerlendirilmesi ...	59
Tablo 24. JADI-A Skoru Üzerine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi.....	60
Tablo 25. JADI-E Skoru Üzerine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi	61
Tablo 26. JADI-A ve JADI-E Üzerine Etkili Faktörlerin Kesim Noktalarının Tespit Edilmesi.....	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sistemik JİA-da cilt bulguları: a.Sistemik JİA 'da makülopapüler döküntüler b.c. MAS geliştiğinde cilt altı kanamaya bağlı döküntüler (EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden).....	7
Şekil 2. Oligo JİA da eklem içi sıvının boşaltılmasının ardından GK enjeksiyonu yapılması (EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden).....	14
Şekil 3. Poli JİA eklem tutulumu (EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden).....	15
Şekil 4. Biyolojik öncesi(1) ve sonrası(2) sekeller(Textbook of Pediatric Rheumatology,L.Ross,E.Petty,2021)	17
Şekil 5. Psoriasis deri bulguları: a.Pitting b.Tırnak distrofisi c.Psöryatik döküntü d.Daktilit(EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden).....	20
Figür 1. JADI-A-Yıllık atak sayısı.....	62
Figür 2. JADI-A Ortalama yıllık ESH	63
Figür 3. JADI-E Başvuru CRP.....	63
Figür 4. JADI-E Yıllık ortalama ESH.....	64

JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA SEKEL DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ ÖZET

Giriş. Biyolojik tedavi seçenekleri gündeme geldikten sonra juvenil idiyopatik artritli hastaların hayat kalitesi ve eklem fonksiyonları neredeyse normal sınırlara yaklaşmıştır. Hasar oranları geçmiş zamanlara göre belirgin düşmüştür. Bu çalışma Türkiye’de yapılan ilk hasar değerlendirme çalışmasıdır.

Amaç. Biz bu çalışma ile merkezimizde takipli hastaların sekel durumunu belirlemeyi amaladık.

Çalışma dizaynı. Çalışmaya 2 yıl ve üzerinde takip edilen 202 juvenil idiyopatik artrit(JİA) hastası dahil edildi. Hasta verileri geriye dönük kayıtlardan toplandı. Demografik veriler, eşlik eden hastalıklar, labaratuvar sonuçlar(bazal ve takipte), takip sürecinde hastalık aktiviteleri ve verilen tedaviler incelendi. Hastalık aktivitesi, hayat kalitesi, juvenil artrit artiküler ve ekstraartiküler hasar indeksleri son muayenede değerlendirildi. Sekel skorlarına etki eden faktörler univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi ile ölçüldü.

Sonuçlar. Hastalık süresi en az 2 yıl olan ve hala takip edilen 202 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 127’si(%62,6) kız, 75’i(%36,9) erkekti. Median yaş 13yıl(IQR: 11-16), tanı yaşı median 7 yıl(IQR: 4-10) idi. Ortalama takip süresi 5(IQR: 4-8) yıldı. Çalışma grubunda 17(%8) sistemik, 82(%40,5) oligo, 41(%20) poli, 54(%26) entesit ilişkili, 5 (%2,4) psoriatik, 3(%1,5) undiferansiye artrit hastası vardı. Doksan iki(%45,3) hastada komorbid hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid hastalık ailevi Akdeniz ateşi(44/%47) idi. En az bir komorbid hastalığı olan hastalarda median tanı yaşı 8 yıl(IQR: 4-11), takip süresi 5(IQR: 2-9) yıldı. Elli dört(%26,6) hastanın romatolojik hastalık açısından aile hikayesi vardı. Demografik verilerde hastalık alt grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tüm çalışma hastalarında JADI- A skorları median 0 (min-max: 0-24), JADI-E skorları median 0(min-max: 0-4) olarak tespit edildi. Multivariate analizde ortalama yıllık atak sayısı [OR: 1,759 (CI: 1,300-2,379], $p: 0,000$), ortalama yıllık eritrosit sedimentasyon

hızı (ESH) [OR: 1,072 (CI: 1,021-1,125), p: 0.005], metotreksat kullanım süresi [OR: 1.029 (CI: 1.013-1.046, p: 0.001] ve biyolojik ilaç kullanım süresi [OR: 5.810 (CI: 1.296-26.054), p: 0.022) JADI-A skorlarına etkili bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. İlk başvuruda bakılan C-reaktif protein değeri [OR: 1.007 (CI: 1,000-1,014), p: 0.037], ortalama yıllık ESH değeri [OR: 1,051 (CI: 1,008-1,095), p: 0.019] JADI-E skorları üzerinde etkili bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Yıllık atak sayısının cut-off değeri 1,38[AUC: 0.734 (0.641-0.828) / p: 0.001], yıllık ESH'nin cut-off değeri 14.32 [AUC: 0.617 (0.514-0.7121) / p: 0.027] olup JADI-A skorunu etkilediği saptandı. Tanı anında CRP için ideal cut-off değeri 13,25 [AUC: 0,662 (0,541-0,782) / p: 0,009], yıllık ESH için 15,10 [AUC: 0.674(0.567-0.780) / p: 0.002] olarak hesaplandı ve JADI-E skorunu etkilediği görüldü.

Tartışma. Bu çalışmada JİA'e bağlı hasar değerlendirmesi biyolojik tedavi döneminde yapıldı. Bizim kohortumuzda JADI-A ve JADI-E puanlarının her ikisi de düşüktü. Bu çalışma enflamasyonun zamanında ve efektif baskılanmasının önemini bir daha vurguladı. Rutin klinikte kullanılan parametrelerin değerlendirilmesinin, sekeli öngörmede yardımcı olabileceği sonucuna varıldı.

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS DAMAGE INDEX ARTICULAR AND EXTRAARTICULAR: SINGLE-CENTER REPORT

ABSTRACT

Introduction: After biological treatment options, quality of life and articular functions in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis(JIA) have been maintained close to normal. The damages have decreased considerably compared to the past.

Objectives: We aimed to evaluate the damage status of the patients with JIA following in our center.

Methods: 202 JIA patients who had been followed up for two years or more were included. The data of the patients were collected retrospectively. Demographic data, comorbid diseases, laboratory data(at baseline and during follow-up), disease activity during the follow-up period, and treatments were evaluated. Disease activities, quality of life and Juvenile Arthritis Damage Index articular(JADI-A) and extraarticular(E) were evaluated at the final examination. Factors affecting JADI-A and E were assessed by univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results: Two hundred two patients with disease duration of more than two years and still being followed up were included in the study. 127(62.6%) of the patients were female and 75(36.9%) were male. Their median age was 13(IQR: 11-16), and age at diagnosis was 7(IQR: 4-10) years. The median follow-up time was 5(IQR: 4-8) years. 17(8%) in systemic, 82(40,5%) in oligo, 41(20%) in poly, 54(26%) in enthesitis-related arthritis, 5(2,4%) in psöriatic, 3(1,5%) in undifferentiated arthritis were involved. Patients had comorbid diseases were 92(45.3%). The median age at diagnosis was 8(IQR: 4-11) and the follow-up period was 5(IQR: 2-9) years in patients with at least a single comorbid disease. A fifty-four(26.6%) patients had a family history of rheumatologic disease. There was no statistical difference between the disease subgroups in terms of demographic data($p > 0.05$).

JADI-A scores were median: 0(min-max: 0-24), JADI-E scores were median: 0(min-max:0-4) in whole study population. In multivariate analysis, the mean annual attacks number [OR: 1,759 (CI: 1,300-2,379), $p: 0,000$], mean annual eritrocyte sedimentation

rate (ESR) [OR: 1,072 (CI: 1,021-1,125), p: 0.005], duration of metotrexate usage [OR: 1.029 (CI: 1.013-1.046, p: 0.001] and biological drug usage [OR: 5.810 (CI: 1.296-26.054), p: 0.022) were effective on JADI-A scores. The CRP value at the first admission [OR: 1.007 (CI: 1,000-1,014), p: 0.037], the mean annual ESR value [OR: 1,051 (CI: 1,008-1,095), p: 0.019] were found to be effective on the JADI-E scores. The ideal cut-off point of the annual attacks number was detected 1.38 [AUC: 0.734 (0.641-0.828) / p: 0.001], the ideal cut-off point for mean annual ESR was detected 14.32 [AUC: 0.617 (0.514-0.7121) / p: 0.027] affecting JADI-A scores. The ideal cut-off point of the CRP value at the first admission was detected 13,25 [AUC: 0,662 (0,541-0,782) / p: 0,009], the ideal cut-off point for the mean annual ESR value was detected 15,10 [AUC: 0.674(0.567-0.780) / p: 0.002] affecting JADI-E scores.

Conclusion: In this study, JIA damages were evaluated after a period of biological treatment usage. Both JADI-A and E scores were very low in our cohort. This study showed that the importance of timely and effective suppression of inflammation. The parameters used in routine clinical practice can help predict damage.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jüvenil İdiyopatik Artrit(JİA) çocukluk çağında en sık görülen kronik artrit nedenidir. On altı yaşından önce başlayan, en az 6 hafta süren, nedeni belli olmayan kronik artrit olarak tanımlanmaktadır. Kesin tanı için diğer artrit nedenlerinin dışlanması gereklidir. Hastalık, demografik ve klinik özellikleri, labaratuvar parametreleri, tedavi modaliteleri ve prognoza göre alt gruplara ayrılır. 1995 yılında ILAR(The International League of Associations for Rheumatology-Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi) sınıflamasına göre 7 alt grubu belirlenmiştir(1).

Jüvenil idiopatik artrit artiküler ve ekstraartiküler komplikasyonları olan heterojen hastalıklar grubudur. Tedavi edilmeyen sinovyal inflamasyon eklem komponentlerinde kalıcı hasara yol açar ve eklem ankilozu ile sonuçlanabilir. Kronik inflamasyona bağlı kardiyovasküler komplikasyonlar, amiloidoz, büyüme geriliği, puberte gecikmesi gelişebilir. Hastalık seyri sırasında gelişen üveit; görme kaybı, katarakt, glokom gibi göz komplikasyonlarına neden olabilir. Kullanılan ilaçlardan steroide bağlı olarak osteoporoz, adrenal supresyon, diabet mellitus(DM) gelişebilir. Tedavinin birincil amacı, aktif hastalığı ortadan kaldırmak, eklem fonksiyonunu normalleştirmek, normal büyümeyi korumak ve uzun vadeli eklem hasarını önlemektir. Jüvenil idiyopatik artrit hastalarının tedavisi, deneyimli pediatrik romatolog, göz doktoru, ortopedist, pediatrik psikiyatrist ve fizyoterapist dahil olmak üzere ekip çalışmasını gerektirmektedir. Son 15 yılda yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile, JİA'lı hastalar herhangi bir sekel ve fonksiyon kaybı olmaksızın normal hayatlarına devam etmektedirler. Tedavide NSAİİ,

farklı dozajlarda ve yollarla(oral (PO), intravenöz(İV), intraartiküler) kullanılan glukokortikoidler(GK), hastalık modifiye edici ilaçlar(Disease-modifying antirheumatic drugs-DMARD) olarak Metotreksat(MTX), Sulfosalazin(SSZ), Leflunomid kullanılmaktadır. Üç aylık periyotlarla tedavi cevabı değerlendirilen hastalara, remisyon sağlanamadı ise biyolojik ilaçlar eklenmektedir. Biyolojik tedavide TNF- α inhibitörleri(Etanersept, İnfliksımab, Adalimumab), İnterlökin-1(İL-1) (Anakinra, Canakinumab), İnterlökin-6(İL-6) reseptör blokeri; Tocilizumab ve T hücre düzenleyici kullanılmaktadır. Zamanında ve agresif tedavi ile erken hastalık kontrolü sağlanmalı, tedaviye yanıtın en iyi alındığı fırsat penceresi periyodu kaçırılmamalıdır.

Hastalık tedavisinde geliştirilen farklı tedavi protokolleri kullanılmıştır. 2011'de Amerikan Romatoloji Derneği(The American College of Rheumatology-ACR) tarafından yayınlanan "kanıta dayalı tedavi önerileri" bu yolda bir dönüşüm noktası olmuştur(2)(Ek1). 2013 yılında tedavi kılavuzu sistemik JİA(sJİA) alt tipi için güncellenmiştir(3)(Ek2). Son olarak 2019 yılında sJİA dışındaki gruplar için tedavi güncellemesi yapılmıştır(4)(Ek3).

Tedavi önerilerindeki değişikliklere erişkin çalışmaları kılavuzluk etmekte, gelişen teknoloji ile giderek artan hedefe yönelik ajanlar, önlerinde uzun yıllar bulunan çocuk hastalarda sekellerin oluşmasının önüne geçmektedir.

Çocuk Romatoloji Biliminde bu süreğenlik devam ederken, bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen JİA tanılı hastalarda gelişen hasar durumlarını ve komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Jüvenil İdiyopatik Artrit

2.1.1.Tanım

Jüvenil idiyopatik artrit 16 yaşından önce başlayan, en az 6 hafta süren, başka bir nedeni tespit edilmeyen kronik artrit olarak tanımlanmaktadır(5). Farklı klinik tabloların bir arada görüldüğü, çocukluk çağında en sık görünen kronik romatolojik hastalık olup kısa ve uzun dönem yeti kaybının en önemli nedenidir.

2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma

JİA yüzyıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen bu konuda ilk yayın 1864 yılında Cornil tarafından yayınlanmıştır(6). 1972’de ACR tarafından Jüvenil Romatoid Artrit (JRA) olarak adlandırılarak: sistemik başlangıçlı, poliartriküler, oligoartriküler olarak 3 alt gruba ayrılmıştır. 1977 yılında Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi(EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology) tarafından Jüvenil Kronik Artrit(JKA) olarak adlandırılmış ve 6 gruba ayrılmıştır: oligoartriküler, Romatoid faktör(RF) pozitif poliartriküler, RF-negatif poliartriküler, jüvenil spondiloartropat(JsPA), jüvenil ankilozan spondilit, psoriatik artrit(PsA), inflamatuvar barsak hastalığı(İBH) ilişkili artrit. En son 1995 yılında ILAR sınıflaması kullanılmaya başlamıştır. Bu sınıflama da 2 kez ,1997 ve 2001 yıllarında revize edilmiştir(2). Bu sınıflamaya göre 7 alt grup başlangıç ve klinik gidişata göre değerlendirilmektedir(Tablo1).

Son olarak 2019 Uluslararası Pediatrik Romatoloji Çalışmalar Birliği(Paediatric Rheumatology International Trials Organisation -PRINTO) ILAR kriterlerini

düzenlemeyi amaçladı. Ancak henüz kabul görmeyen bu yeni sınıflandırmanın bir süre daha geliştirilmesi kararına varıldı(7).

Tablo 1. Juvenil İdiyopatik artrit ILAR 1995 sınıflaması(2).

Artrit tipi	Tanımlama
1.Sistemik artrit	a- En az 2 hafta süren ateş ve b- Artrit Eğer artrit yoksa aşağıdakilerden ikisi ile olası tanı konulmaktadır. c- Nonfiks eritematöz döküntü d- Generalize lenf nodu büyümesi e- Hepatomegali veya splenomegali f- Serozit Dışlama kriterleri: 1. Psöriyazis veya birinci derece akrabada psoriyazis öyküsü 2. 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif erkek hastada artrit 3. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, ERA, sakroiliitin eşlik ettiği İBH, Reiter sendromu veya akut ön üveit 4. En az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF İgM testinin pozitif olması
2. Oligoartrit	Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulduğu artrit a) Yayılan oligoartrit(extended oligoartiküler);hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem, 6 aydan sonra toplamda 5 veya daha fazla eklem tutulduğu artrit b) Persistan oligoartrit: Tüm hastalık seyrinde 1-4 eklem tutulumunun devam etmesidir. Dışlama kriterleri: 1. Psoriyazis veya birinci derece akrabada psoriyazis öyküsü 2. 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif erkek hastada artrit 3. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, ERA, sakroiliitin eşlik ettiği İBH, Reiter sendromu veya akut ön üveit 4. En az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF İgM testinin pozitif olması 5. Sistemik JİA bulgularının varlığı
3. Romatoid faktör pozitif poliartrit	Hastalığın ilk 6 ayında 5 ve ya daha fazla sayıda eklemden artrit ve üç ay ara ile bakılan, en az 2 kez saptanan RF pozitifliği Dışlama kriterleri: 1. Psoriyazis veya birinci derece akrabada psoriyazis öyküsü 2. 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif erkek hastada artrit 3. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, ERA, sakroiliitin eşlik ettiği İBH, Reiter sendromu veya akut ön üveit 4. Sistemik JİA bulgularının varlığı
4. Romatoid faktör negatif poliartrit	Hastalığın ilk 6 ayında 5 ve ya daha fazla sayıda eklemden artrit

	ve RF'nin negatif olması Dışlama Kriterleri: 1. Psoriyazis veya birinci derece akrabada psoriyazis öyküsü 2. 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif erkek hastada artrit 3. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, ERA, sakroiliitin eşlik ettiği İBH, 4. Reiter sendromu veya akut ön üveit 5. En az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF İgM testinin pozitif olması 6. Sistemik JİA bulgularının varlığı
5. Entezit ilişkili artrit	Artrit ve entezit veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisinin birlikte bulunması: - a- Sakroiliak eklem hassasiyeti - b- İnflamatuvar spinal ağrı - c- HLA-B27 pozitifliği - d- Birinci derece veya 2. derece akrabalarda anterior üveit , spondioartropati, İBH'ya ait pozitif aile öyküsü - e- Gözde ağrı, kızarıklık, fotofobi ile birlikte anterior üveit Dışlama Kriterleri: 1. Psoriyazis veya birinci derece akrabada psoriyazis öyküsü 2. En az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF İgM testinin pozitif olması 3. Sistemik JİA bulgularının varlığı
6. Psöriyatik artrit	Artrit ve psöriyazis veya artrit ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisi: Daktilit, tırnaklarda pitting veya onikoliz, birinci derece akrabalarda psöriyazis varlığı. Dışlama kriterleri: 1. 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif erkek hastada artrit 2. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, ERA, sakroiliitin eşlik ettiği İBH, Reiter sendromu veya akut ön üveit 3. En az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF İgM testinin pozitif olması 4. Sistemik JİA bulgularının varlığı
7. Sınıflandırılmayan	Bir alt gruba girmeyen veya birden fazla alt gruba dahil olan kronik artrit

2.1.3. Epidemioloji

JİA'nın dünyadaki prevalans ve insidansı çevresel etmenler, immunogenetik farklılık ve etnik köken nedeniyle bölgeden bölgeye değişmektedir(8). Türkiyede hastalık prevalansı 65/100000 olarak tespit edilmiştir(9). Demirkaya ve arkadaşlarının yaptığı ulusal JİA konsorsiyum çalışmasında, ülkemizde ilk sırayı oJİA'nın aldığı saptanmış,

fakat batılı toplumlarla karşılaştırıldığında ERA oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Ülkemizde kız/erkek oranı 1.2 olarak tespit edilmiştir(10).

2.1.4. Etiopatogenez

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan JİA'da genetik, çevresel, immunolojik mekanizmaların katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

1. Genetik faktörler: Hastalığın farklı alt grupları ile ilişkilendirilmiş HLA-ilişkili ve HLA-ilişkisiz bazı genetik faktörler tanımlanmıştır. HLA ilişkili genetik faktörlerden en bilineni HLA-B27 ve ERA birlikteliğidir. Oligoartiküler tipin HLA-DRB1 ilişkili olduğu tespit edilmiştir(11). Aynı zamanda kaspaz dönüştürücü domeini kodlayan CARD14 geni de PsA'ya sebep olabilir(11). Poli JİA alt tipinde RF ve HLA-Dw4, HLA-Dw14 ile birlikteliği saptanmıştır.

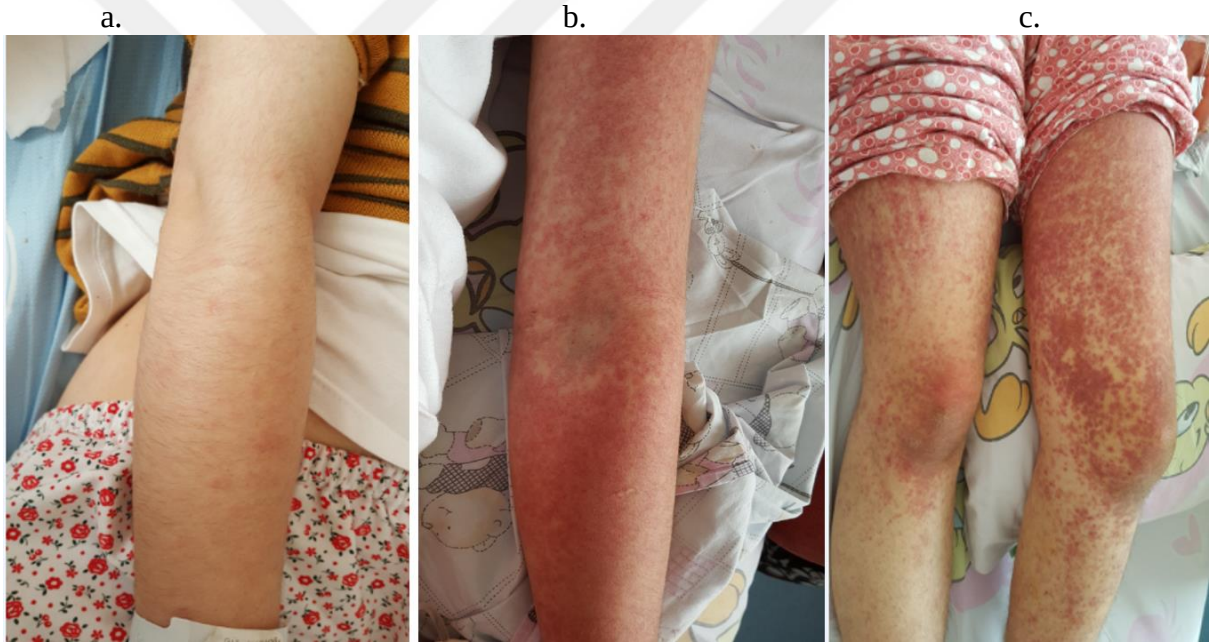
2. Çevresel etkenler: Enfeksiyonlar (Parvovirus B19, Ebşteyn-Bar virüs enfeksiyonu, Rubella, Kabakulak, Hepatit B, Mykoplasma), antibiotik kullanımının mikrobiyatayı bozması, anne sütünün kısa süre alınması, vitamin D eksikliği, annenin gebelikte sigara kullanımı, sosyoekonomik durum gibi faktörler suçlanmaktadır(5). Klebsiella, Salmonella, Yersiniya gibi intestinal bakteriyel enfeksiyonlar da ERA etiolojisinde sorumlu tutulmaktadır (11).

3. İmmunolojik mekanizmalar: Hem humoral, hem hücrel bağışıklık patogeneze katkıda bulunmaktadır. İmmunojenik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli tetikleyici nedenlerle T-helper hücreleri (TH1) başta olmak üzere T lenfositler aktive olmakta, monosit, makrofaj ve sinovyal fibroblastları uyarak İL-1, İL-6, TNF- α salınımına neden olmaktadır. Bu mediatörler kartilaj hasarı yapan matriks metalloproteinazlarının uyarılmasını, nötrofillerin aktifleşerek çeşitli proteinazların (elastaz, kollajenaz, myeloperoksidaz) salgılamasını sağlamaktadırlar. Sinovyumun örtücü iç tabakasında hiperplazi ve hipertrofi, hemen altındaki subsinovyal tabakada inflamatuvar hücre birikimi, ödem, sinovyal sıvıda artış ile karakterize sinovit gelişmektedir. Proanjiogenik, vasküler endotelial büyüme faktörünün sinovyal dokuda fazla salınımına bağlı vasküler endotelial hiperplazi-villöz hipertrofi görülür. Sinovit ve villöz hipertrofiye pannus adı verilmektedir. Kronikleşen inflamasyon eklem kıkırdığı ve çevre kemiğin erozyonu ile sonuçlanır(8).

2.1.5. Sistemik Jüvenil İdiyopatik Artrit

Sistemik jüvenil idiyopatik artrit(sJİA) günlük ateş, döküntü ve artritli hastaları içeren JİA kategorisi olarak sınıflandırılmıştır,ancak patofizyolojisi daha çok otoinflamatuvar patogeneze ile uyumludur. Jüvenil idiyopatik artritli hastaların yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. Kız erkek görülme oranı eşittir(12). Ateş karakteristik olarak sabah ve akşam saatlerinde 39,5'a kadar yükselir, ara dönemlerde normale döner. Hastalar çoğunlukla nedeni bilinmeyen ateş etyolojisi araştırılmak üzere hastaneye yatırılırlar.

Hastaların çoğunda ateşle beraber daha çok gövde ve proksimal ekstremitelerinde pembe renkli, ateşin düşmesi ile kendiliğinden sönen, bazen kaşıntılı olabilen maküler, ortası soluk, 1cm'den küçük döküntüler ortaya çıkar. Bu döküntüler çoğunlukla antibiyotiklere bağlı alerjik reaksiyon olarak değerlendirilirler(Şekil1).



Şekil 1. Sistemik JİA-da cilt bulguları: a.Sistemik JİA'da makülopapüler döküntüler b.c. MAS geliştiğinde cilt altı kanamaya bağlı döküntüler (EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden)

Artrit bulgusu ateşe eşlik edebilir veya sonradan da ortaya çıkabilir. Genelde büyük eklemler tutulur. Nadiren küçük eklemlerin de eşlik ettiği poliartiküler tutulum görülür. Son sJİA ile ilgili sınıflandırma önerilerinde artralji de sınıflamaya dahil edilmiştir(7). Yaklaşık 1/3 hastada generalize lenfadenopati(LAP) ve hepatosplenomegali(HSM) görülebilir. Yaklaşık %50 hastada plörezi, perikardit

görülür.

Tablo 2. Klinik seyrine göre sJİA'nın Steinbrocker sınıflaması(13)

Klinik seyir	Bulgular
Monofazik seyir	Hastalar aktif sJİA ile başvurur. Hastalık genellikle 4 ila 6 aylık bir süre sonra tamamen remisyona girer ve tekrarlamaz. Vakaların %11,25'inde görülür.
Polisiklik seyir	Bu hastalarda aktif sJİA epizotları nüks eder, ancak atak aralarında uzun süre remisyon dönemi vardır. Hastalısız dönem birkaç aydan yıla kadar değişebilir. Vakaların %33,75'inde görülür.
Kalıcı seyir	Bu hastalar(genellikle en yaygın seyir), çeşitli şekillerde kronik bir süreçte devam eder: •Sistemik belirtilerden ateş ve döküntü ve bazen tekrarlayan makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)görülür, artrit nadiren görülür. •Kalıcı sistemik belirtiler(bazen tekrarlayan MAS ile) ve ilerleyici artrit görülür. •Sistemik belirtilerin çözülmesine rağmen, çocukların bazılarında, tedaviye rağmen ilerleyen ve erken yaşta eklem replasmanı gerektiren yıkıcı artrit vardır. Kalıcı seyir vakaların %55'inde görülür.

Tanı için spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, sola kayma, akut faz reaktanlarında(AFR) yükselme mevcuttur. Antinükleer antikor(ANA) ve RF negatif olur.

Tablo 3. Ayırıcı tanı

Hastalık	Alt grup
Enfeksiyonlar	Septisemi, bakteriyel endokardit, leşmaniazis,sıtma, viral(EBV,CMV) TBC, Q-ateşi, Denge ateşi, Tutsugamuşi hastalığı, kedi tırmığı hastalığı
Maligniteler	Lösemi, lenfoma, nöroblastom, Castelman hastalığı
Vaskülitik sendromlar	Takayasu sendromu, polianjiitis granülomatozus, Kawasaki hastalığı
Diğer romatolojik hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus (SLE), Juvenil dermatomiyozit(JDM), Mix bağ doku hastalığı, Şögren sendromu, Behçet hastalığı, akut romatizmal ateş
Otoinflamatuvar hastalıklar	Ailesel Akdeniz ateşi(FMF), diğer periodik ateş sendromları, Blau sendromu, mevalonat kinaz eksikliği, herediter hemofagositar lenfohistiositoz(HLH)
İnflamatuvar barsak hastalığı	Chron, ülseratif kolit(ÜK), ilaç ilişkili ateş yer almaktadır.

Tablo 4. Hastalarda inaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları(Wallace kriterleri)(14)

Ölçütler	Aktif artrit olmaması Ateş, döküntü, serozit, splenomegali veya yaygın LAP olmaması Aktif üveit olmaması Normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve ya C-reaktif protein (CRP) Hekim global değerlendirmesinde hastalık aktivitesi olmaması Sabah tutukluluğu ≤ 15 dak
İnaktif hastalık	Hasta yukarıdaki tüm ölçütleri karşılıyor ise
Tedavi altında klinik remisyon	Hasta JİA için tedavi almakta iken en az 6ay boyunca inaktif hastalık varsa
Tedavisiz klinik remisyon	Hastada JİA için tedavi almaksızın en az 12 ay boyunca inaktif hastalık var ise

ACR aktif artrit tanımı: Eklem şişliği(kemik genişlemesine bağlı olmayan) ve eklem hareket kısıtlılığı(hareketle ağrının veya duyarlılığın varlığı). Daha önce geçirilmiş, fakat şimdi inaktif olduğu düşünülen artrite ikincil hasara veya travma gibi romatizmal olmayan sebeplere bağlı oluşan eklem hareket kısıtlılığı, ağrı ve duyarlılığı bunun dışında tutulmuştur.

Sistemik JİA tedavisi(3)(Ek 3)

NSAİİ'ler tek başına hafif sJİA'lı bazı çocuklar için etkilidir. NSAİİ tedavisi başarısız olan hastalar için geleneksel tedavi DMARD(MTX) ile birlikte GK'dir. İL-1 veya İL-6 inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için düşünülmelidir. Tedavi seçenekleri açısından ACR 2013 kılavuzlarına ve CARRA(Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance-Çocukluk Artrit ve Romatoloji Araştırma Birliği) konsensüs tedavi planlarına uygun genel yaklaşım yapılmaktadır(3)(15):

Başlangıç tedavisinin seçimi, MAS belirtileri gösterip göstermediğine dayanarak klinik ciddiyete bağlıdır.

Hafif-orta şiddette akut hastalık prezentasyonunda NSAİİ monoterapisi standart anti inflamatuvar dozlarda önerilmektedir. NSAİİ'ler teşhisin net olmadığı ve tetkiklerin hala devam ettiği erken evrelerde hastalığın tedavisi için özellikle yararlıdır. NSAİİ'lerin tek başına denenmesi bir veya iki haftayı geçmemelidir. NSAİİ'lerin kullanımına rağmen önemli semptomlar(yüksek ateş, döküntü, artrit, serozit gibi) geliştiren veya göstermeye devam eden çocuklarda ek tedavi endikedir.

Orta-şiddetli akut hastalık - Başlangıç semptomları, serozit varlığı, olası erken MAS, orta ila şiddetli poliartrit(NSAİİ tedaviye yanıtı veya yanısız) veya NSAİİ'lere zayıf yanıt veren yüksek ateş gibi ciddi sistemik belirtileri içeren hastalar için Anakinra, Canakimumab veya Tocilizumab gibi interlökin İL-1 veya İL-6'yı inhibe eden biyolojik ajanlardan birine başlanması önerilmektedir. Ağrı kontrolü için gerekirse diğer ajanlarla birlikte NSAİİ'lerle devam edilebilir. Biyolojik ajanların seçimi, farklı uygulama yolları ve dozlama sıklığı gibi çok sayıda faktöre bağlı olduğundan hasta/aile ve klinisyen ile paylaşılan bir karar olmalıdır. Anakinra günlük, Canakimumab aylık enjeksiyon olarak ve Tocilizumab iki haftada bir intravenöz infüzyon olarak verilmektedir. Bazı pediatrik romatologlar, özellikle hastalığın başlangıcında Anakinra gibi kısa etkili bir biyolojikle başlamayı tercih eder, teşhis ile ilgili bir soru veya enfeksiyon gibi bir komplikasyon varsa ilacı durdurur. Bazı pediatrik romatologlar da bu durumda glukokortikoidlerle(GK) başlamayı ve MTX'i steroid koruyucu bir ajan olarak kullanmayı tercih etmektedirler. Glükokortikoidler hızlı etki başlangıcı ve hatta ağır hastalar için bile yüksek etkinlik sağlar. Ancak malignite dışlanmadıkça GK'ler kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, İL-1 ve İL-6'nın etkilerini bloke eden biyolojik ajanlar, genellikle DMARD'lerden(örn. MTX) daha etkilidir ve GK'lerin uzun süreli kullanımını engelleyerek daha az yan etki ortaya çıkmasını sağlarlar.

Tüm bunlara rağmen nispeten şiddetli semptomlarla başvuran veya erken MAS şüphesi olan hastalar, hızlıca ayırıcı tanının yapılmasının ardından, pulse metil prednizolon(PMP) ile tedavi başlanmakta, ardından bir anti-İL-1 veya İL-6 ajanına geçilmektedir. Yani sJIA tedavisinin temelini GK'ler oluşturmaktadır.

Refrakter akut hastalık: İlk tedavinin bir parçası olarak biyolojik ajan kullanmaya başlayan hastalar için, devam eden poliartrit, ateş ve döküntü varsa bir hafta içinde GK eklenmesi önerilmektedir. Makrofaj aktivasyon sendromu veya şiddetli serozit bulguları varsa daha erken GK eklenmelidir. Her iki ilaç daha sonra tipik olarak hastalık kontrolü sağlanana kadar sürdürülür. Klinisyen daha sonra, kronik kullanımla ilişkili toksisite nedeniyle önce GK'yi kademeli olarak geri çekmeye karar vermelidir. Ülkemizde sosyal güvenlik kurumu tarafından MAS dışında biyolojik kullanımı başlangıç tedavisi olarak karşılanmamaktadır. Bu nedenle hastalarda çoğunlukla steroid ve uygun DMARD ve sonrasında biyolojik tedaviye geçiş mümkün olmaktadır. Bu süreçte steroid tedavisinin süresi ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Merkezimizde yaptığımız çalışmada

persistan ve polifazik hastalık gelişimi üzerine steroid doz ve süresinin etkili olmadığını gösterdik. Steroid süresinin 3 ayın üzerine geçmemesi gerektiğini de önerdik(15).

Biyolojikler, MTX içeren veya içermeyen GK ile tedavi edilen refrakter akut hastalığı olan hastalar için tercih edilen seçimdir. Çoğunlukla Anakinra, Canacinumab ve Tocilizumab kullanılmaktadır.

Tekrarlayan veya polifazik hastalık: Tedavi yaklaşımı başlangıç tedavi yaklaşımı ile aynıdır.

Kalıcı kronik hastalık: Sistemik hastalık(örneğin ateş, kızarıklık ve serozit) için İL-1, İL-6 inhibitörleri gibi biyolojik ajanların etkili olduğu görülmektedir. Bu ilaçlar kronik artrit için de etkili olabilirler. TNF- α inhibitörleri ve T hücresi kostimülasyon blokörleri(Abatacept) başlangıç tedavisi veya sistemik hastalık için tavsiye edilmemektedirler. Biyolojik ajanlar GK, DMARD grubu ile birlikte kullanılabilirler, ancak iki biyolojik ajan birlikte kullanılmamaktadır.

Komplikasyonlar: Sistemik JİA'da steroid kullanımına, enflamasyonun devamına bağlı bazı komplikasyonlar görülmektedir. Uzun süreli steroid kullanımında iyatrojenik Cushing sendromu, büyümede duraksama, glukoz intoleransı, diabetes, obezite, osteopeniye bağlı patolojik kırıklar, osteoporoz, osteonekroz, adrenal supresyon, katarakt, glokom, hiperlipidemi, immün baskılanma, psikişik durumda bozulma, miyopati ve enfeksiyonlara eğilim, gastrik ülser, perforasyon, hemoraji gibi yan etkiler görülebilir(16). Diğer yan etkiler arasında bazen mortal sonuçlanan adrenal kriz, trunkal obezite, ciltte strialar, aydede yüz, hirsutizm ve hipertansiyonu içermektedir. Steroid tedavisi kesilmeden önce hipotalamo-hipofiz aks(HPA) değerlendirilmesi önerilmekte ve adrenal supresyon var ise endokrinoloji departmanı ile beraber steroid kesimi planlanmalıdır.

Makrofaj aktivasyonu sendromu:

Hastaların %5-10 kısmında hastalık komplikasyonu olarak MAS görülebilir. Bu durum T-lenfositleri ve makrofajların kontrolsüz aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterizedir. İL-1, İL-6, İL-18'in fazla üretimi sitokin fırtınasına ve hayatı tehdit eden koagülopati gelişimine sebep olmaktadır. Çoğunlukla hastalarda günde iki kez yükselen ateş süregelen hale gelir ve hastanın genel durumu da bozulur. Sistemik JİA'ya bağlı

gelişen MAS tanı kriterleri aşağıda verilmiştir(Tablo 5). Kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu şart değildir.

Tablo 5. 2016 Sistemik JİA 'da MAS sınıflandırma kriterleri (17)

Ateş, tanı için zorunlu bir kriterdir ve puana dahil edilmemiştir, ancak Tocilizumab ile tedavi edilen sistemik JİA hastalarında mevcut olmayabilir.
Ferritin >684ng/ml ve Aşağıdakilerden her hangi ikisi: Trombosit <181x10 ⁹ /l AST>48 u/l Trigliserid >156 mg/dl Fibrinojen < 360 mg/dl
Labaratuvar anormalliklerini açıklayacak eşlik eden immün aracılı trombositopeni, enfeksiyöz hepatit, visceral leishmaniazis veya ailesel hiperlipidemi gibi durumlar olmamalıdır.

Tablo 5'ten de görüldüğü gibi en belirleyici ölçüt ferritin olup, fibrinojen ve trombosit değerlerinde düşüş, AST ve trigliserit değerlerinde yükselme parametrelerinden her hangi 2'sinin varlığı hastanın MAS tablosunda olduğunu göstermeye yeterlidir. Hastanın trombositopeniye girmeden trombosit sayındaki rölatif düşüş de önemlidir(17). Mortalite yaklaşık %20 olarak bildirilmektedir. Tanının hızlıca konulup tedavinin hızlı basamak çıkışları ile devam ettirilmesi önerilmektedir. Tedavisinde PMP, Siklosporin, Anakinra, İVİG, plazmaferez, mezenkimal kök hücre nakli kullanılmaktadır.

Prognoz. Sistemik JİA'da 6 aydan sonra asemptomatik hastaların iyileşme olasılığı yüksekken, aktif hastalığı hala devam eden hastalar daha zor ve kronik bir seyir izler. Tedaviye yeterince yanıt vermeyen sJİA'lı çocukların prognozu, hastalığı kontrol altına alınan çocuklardan önemli ölçüde daha kötüdür. Bununla birlikte, sJİA'nın tedavisinde, özellikle Tocilizumab, Canakimumab ve Anakinra gibi biyolojik ajanların kullanımında önemli ilerlemeler sJİA'lı çocuklarda prognozu dramatik bir şekilde iyileştirdiği gözlenmektedir.

2.1.6. Oligoartiküler Jüvenil İdiyopatik Artrit

Amerika Birleşik Devletleri(ABD), Batı Avrupa ve ülkemizde en sık rastalanan formdur. Hastaların 2/3'ü kızdır. Genelde 1-4 yaşlarda görülür. İzlem süresinde yeni eklem tutulumu olup-olmamasına göre 2 alt gruba ayrılır:

a)Sürekli(persistan) oJİA: 6aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4'ün altındadır.

b)Yayılan(extended) oJİA: 6 aydan sonra tutulan eklem sayısı 4'ün üzerindedir.

Oligo JİA'lı hastaların en çok diz, ikinci sıklıkta ayak bileği eklemleri tutulur. Başlangıçta çoğu zaman bir eklem tutulur, tedavi ile genellikle geriler, ciddi fonksiyon kaybına yol açmaz. İlk bulgu sabah tutukluluğu ve dinlenme sonrası belirginleşen topallama olur. Başlangıçta üst ekstremitte tutulumu ve yüksek ESH hastalığının uzamış oligoartiküler forma dönüşeceğini gösterebilir. Hastaların tümü RF negatif, % 70'i ANA pozitifdir. Temel morbidite nedeni göz tutulumudur. Hastaların %20-30'unda sinsi başlayan ön iridosiklit görülür ve hastalığın ilk 5 yılı içinde, hatta eklem bulgularından önce kendini belli eder. Bu grupta ANA pozitifliği üveit için risk faktörüdür. Üveitin şiddeti artritin klinik gidişine uymaz. Erken tanı konulmazsa posterior sineşi, band keratopati, katarakt, glokom, körlük gelişebilir. Sessiz seyir edebileceği için hastanın yakınması olmasa da belli aralıklarla kontrol edilmelidir(Tablo 6)(18).

Tablo 6. JİA hastalarında göz muayene sıklığı(18).

Alt grup	ANA	Başlangıç yaşı(yıl)	Hastalık süresi(yıl)	Risk sınıfı	Muayene sıklığı(ay)
oJİA	+	≤6	≤4	Yüksek	3
	+	≤6	>4	Orta	6
	+	≤6	>7	Düşük	12
pJİA	+	>6	≤4	Orta	6
	+	>6	>4	Düşük	12
	-	≤6	≤4	Orta	6
	-	≤6	>4	Düşük	12
	-	>6	Uygulanmaz	Düşük	12
SJİA	Uygulanmaz	Uygulanmaz	Uygulanmaz	Düşük	12

Tedavide NSAİİ, intraartiküler steroid uygulaması ön plandadır. Metotreksat kullanımına rağmen 3 ayın üzerinde persiste eden artrit varlığında TNF blokörler kullanılmaktadır(4).

Komplikasyonlar: Oligo JİA ile ilişkili en yaygın komplikasyonlar, üveit, bacak uzunluk farkı ve eklem kontraktürüdür.

Üveit:

Çocukların yaklaşık %20-%25'inde meydana gelen oJİA'nın en ciddi komplikasyonu üveit gelişmesidir. Üveitle en güçlü ilişkili serolojik belirteç antinükleer

antikordur(ANA). Bu nedenle ANA pozitif olan çocuklar ANA negatif olanlara göre daha sık taranır. Altı yaşın altında tanı alması üveit açısından risk faktörüdür.

Tarama: Amerikan Pediatri Akademisi'nin oftalmoloji ve romatoloji bölümleri, başlangıç yaşına, JİA kategorisine, hastalık süresine ve ANA varlığına dayalı bir oftalmolojik muayene programı geliştirmiştir(18). Bu kılavuzlar JİA sınıflandırma kriterlerine dayanmaktadır. 2019 ACR yönergeleri, yüksek üveit riski taşıyan tüm çocuklar ve ergenler için her üç ayda bir basitleştirilmiş bir oftalmolojik tarama yaklaşımı önermektedir. Bu, yine ANA pozitif olan, hastalığı <7 yaşında başlayan ve hastalık süresi ≤ 4 yıl olan oligoartiküler, poliartiküler(RF-negatif), psoriyatik veya farklılaşmamış JİA hastalarını içerir. Diğer tüm JİA hastaları için her 6 ila 12 ayda bir tarama önerilir. Sık tarama muayenelerinin gerekçesi, JİA'lı çocuklarda üveitin geç tanı ve tedavisine bağlı oküler komplikasyon riskini en aza indirmektir.

Bacak uzunluğu eşitsizliği:

Oligoartiküler JİA'nın ikinci yaygın komplikasyonudur. Oligo JİA seyrinin erken döneminde intraartiküler GK bacak uzunluğu farklılıklarını önleyebilir(Şekil 2). Bir cm'den küçük bacak uzunluğu farklılıkları klinik olarak anlamlı değildir ve popülasyonun %70 kadarında mevcuttur. 2- 2,5 cm'den fazla farklılık durumunda, olası cerrahi tedavi için ortopedik değerlendirme gerekir(19).



Şekil 2. Oligo JİA da eklem içi sıvının boşaltılmasının ardından GK enjeksiyonu yapılması (EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden)

Eklem hareketi kısıtlılığı:

Prognozu en iyi olan JİA alt tipi olsa da, oJİA'lı hastada yeterli ve zamanında tedavi verilmediğinde eklem kontraktürü gelişebilir.

2.1.7. Poliartiküler Jüvenil İdiyopatik Artrit

Poliartiküler JİA hastalığının ilk 6 ayında 5 yada daha fazla eklemden artrit görülmesi ile tanımlanır. Jüvenil idiyopatik artritli hastaların yaklaşık %30-40'da görülmektedir. Hastaların yaklaşık %75'i kızdır. Hastalık 1-3 ve 8-10 yaş arası pik yapar. RF-pozitif ve RF-negatif olmak üzere 2 gruba ayrılır. Yorgunluk, hafif ateş, kilo kaybı, anemi gibi semptomlar eşlik edebilir. Hastalarda ayrıca orta derece HSM, hafif büyüme geriliği olabilir. Başlangıçta artrit genelde simetrik, el bileği ve elin küçük eklemlerinin tutulumu tipiktir(Şekil 3).



Şekil 3. Poli JİA eklem tutulumu (EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden)

Bundan başka ayakların küçük eklem tutulumu, kalça, boyun, omuz, temporomandibular eklem (TME) tutulumu görülebilir. Zamanla servikal spinal eklem tutulumu füzyonlara, C1 ve C2 sublüksasyonlarına, buna bağlı spinal kord basısına

bağlı semptomlara yol açabilir. Özellikle kalça tutulumunda 20 yaşından önce eklem replasmanı gerekebilir.

RF-pozitif hastalar 8 yaşından önce nadiren görülür. Erişkinlerdeki RA'ın çocuklardaki karşılığına denk gelir. Eklemlerde yıkım ilerleyicidir, çoğu zaman bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Sonuç olarak erken ve agresif tedavi gerektirir.

RF-negatif hastalara her yaş grubunda rastlanabilir. Juvenil idiyopatik artrit alt grupları içinde en heterojen olanıdır. Hastalığın bir kısmı simmetrik artrit, erken yaşta ortaya çıkma, kız egemenliği, ANA pozitifliğinin eşlik etmesi, yüksek iridosiklit riski ile oJIA'yı taklit eder. Başka bir grup büyük ve küçük eklemlerin simetrik tutulumu, artmış AFR, ANA negatifliği ile erişkin başlangıçlı RF-negatif RA'ı taklit eder.

Poliartiküler JİA tedavisi (4):

Başlangıç olarak tüm hastalarda NSAİİ monoterapisi yerine, tekli DMARD'la(örn.MTX) başlamak önerilir. Risk faktörleri ve yüksek riskli eklem tutulumu olan (örn., servikal omurga, bilek veya kalça), yüksek hastalık aktivitesi olan veya klinisyen tarafından eklem hasarının eklemi yararsız duruma düşüreceği, riski yüksek bulunan hastalar için ilk basamakta biyolojik tedavi düşünülebilir. Ancak ülkemizde şiddetli hastalık durumunda GK, buna eklenen DMARD(çoğunlukla MTX) tedavisine 3 ay sonrasında yanıt alınamayan hastalarda biyolojik tedaviye geçilebilmektedir. Glukokortikoid tedavi süresi aktif hastalık döneminde çoğunlukla uzamaktadır.

Devam Tedavisi(4): Düşük hastalık aktivitesi(JADAS10 ≤ 2.5 ve ≥ 1 aktif eklem) olanlarda eklem içi GK enjeksiyonu, DMARD dozunun optimizasyonu, eğer yapılmamışsa MTX denenmesi ve biyolojik ajan ilavesi veya değiştirilmesi önerilir. Orta/yüksek hastalık aktivitesi(JADAS10 > 2.5) olanlarda hasta DMARD monoterapisi alıyorsa, biyolojik ajan eklenmesi, hasta ilk TNF- α inhibitörü($\pm$ DMARD) alıyorsa, TNF- α inhibitörü olmayan bir biyolojik ajana(Tocilizumab veya Abatacept) geçiş önerilir. Hasta biyolojik ilaç alıyorsa, TNF- α inhibitörü, Abatasept veya Tosilizumab değişimleri tercih edilir.

Komplikasyonlar: Romatoid faktör pozitif pJİA alt grubu morbiditesi en yüksek gruptur. Poliartiküler JİA'nın en yaygın komplikasyonları artrit ile ilgilidir(Şekil 4).

Kemik erozyonları ve eklem yıkımı:

Tedavi ile kontrol altına alınamayan vakalarda görülmektedir. El bileği ve kalça eklemleri erozyona karşı en hassas eklemlerdir(20). Eklem replasmanı ciddi şekilde sekeli olan her yaştaki çocukta endikedir. Bununla birlikte, özellikle genç hastalarda doğal eklemın korunması tercih edilir, çünkü yapay bir artikülasyonun fonksiyonel yaşam beklentisi sadece 10 ila 15 yıldır ve eklem replasmanı, büyüme plaklarının kaybına bağılı olarak uzun kemik büyümesini etkileyebilir.



Şekil 4. Biolojik öncesi(1) ve sonrası(2) sekeller(Textbook of Pediatric Rheumatology,L.Ross,E.Petty,2021)

Osteopeni ve osteoporoz:

Özellikle dirençli hastalığı olan hastalarda vertebral kompresyon kırıkları meydana gelebilir. Şiddetli JİA olan bir hasta serisinde, vertebral kompresyon kırıkları için risk faktörleri arasında yüksek hastalık aktivitesi, vücut kitle indeksi ve son kümülatif GK dozu yer almaktadır(21).

Temporomandibular eklem tutulumu:

Temporomandibular eklem tutulumu JİA'lı çocukların radyografik olarak bakıldığında %78'inde mevcuttur(22)(23). Temporomandibüler eklem tutulumu genellikle yavaştır ve neredeyse algılanamaz ve geç tanı alır. Klinik bulgular arasında krepitasyon, TME hareketi ile ağrı, sınırlı maksimal insizal açıklık ve ağız açıklığı ile mandibular kondilin sınırlı ileri hareketi bulunmaktadır(24). Temporomandibüler eklem tutulumu, diğer eklem tutulumları ile aynı şekilde tedavi edilir. Bununla birlikte, TME artrit

asemptomatik de olabilir(22). Temporomandibüler eklem tutulumu, semptomların yokluğunda bile mikrognatiye neden olabilir(24). Tüm çocuklar mikrognati geliştirmez ve bazı çocuklarda kondiler değişiklikler iyileşebilir(25). Önemli mikrognati gelişirse, yüz kemikleri tamamen geliştikten sonra cerrahi düzeltme bir seçenektir.

Mobilite ile ilgili problemler:

Biyolojik ajanların kullanılmasından önce pJIA'nın sık görülen komplikasyonları fleksiyon kontraktürleri, güçsüzlük ve ambulasyon zorluğu iken, yeterli tedavi ile ciddi mobilite problemleri nadirdir(26). Bu sorunlarla başvuran hastalar, tedavi rejimlerini yeniden değerlendirmenin yanı sıra fizik tedaviye sevk edilmelidir.

Oküler :

RF-negatif pJIA olan çocukların üveit geliştirme olasılığı, RF-pozitif olanlara göre daha fazladır(26)(27)(28). Risk genç yaşta(6 yaşın altında) tanı konan RF-negatif pJIA'lı çocuklarda daha da artmıştır(27).

Visseral:

Bu çocukların çoğu kronik anemi ve halsizlikten muzdarip olsa da, bu semptomlar tipik olarak altta yatan sinovitin başarılı bir şekilde kontrol edilmesiyle düzelir.

2.1.8. Entezit ilişkili Artrit (ERA)

Çoğunlukla 6 yaşından büyük erkek çocuklarında entezopati ve alt ekstremitelerde artrit bulguları tespit edilir. %60 hastada HLA-B27 pozitif tespit edilir. Entezit olarak en çok aşıl tendon, plantar fasiyanın kalkaneusa birleşme noktası(topuk diken), tuberositas tibia, simfizis pubis, trokanterler etrafı etkilenir. Çoğunlukla sayısı 4'ü aşmayan, özellikle kalça eklemine tutan asimetrik ve oligoartiküler tipte eklem bulgusu görülür, NSAİİ ilaç tedavisine yanıt verir. HLA-B27 pozitifliği, sakroileit varlığı, poliartiküler tutulum, ayak bileği artrit, yüksek AFR kötü prognostik kriter olarak değerlendirilmektedir. Üveit hastaların yaklaşık %20'sinde rastlanır, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjonktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Akut anterior üveitin HLA-B27 pozitif hastalarda gelişme riski daha yüksektir.

Tedavisi(4): Aktif sakroileiti veya enteziti olan çocuklarda ve ergenlerde bir NSAİİ ile tedavi tavsiye edilmektedir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile tedaviye rağmen aktif sakroileiti olan çocuklarda ve ergenlerde devam eden NSAİİ monoterapisine TNF- α inhibitörünün eklenmesi önerilmektedir. TNF- α inhibitörüne kontrendikasyonları olan veya birden fazla TNF- α inhibitörü başarısız olan hastalar için SSZ kullanılması önerilir. Metotreksat monoterapisi sakroileit varlığında önerilmemektedir. NSAİİ'lerle tedaviye rağmen aktif sakroileiti olan çocuklarda ve ergenlerde tedavinin başlangıcı veya artırılması sırasında kısa süreli bir oral GK kürü(<3ay) ile köprüleme tedavisi önerilir. Köprü terapisi yüksek hastalık aktivitesi, hareket kısıtlılığı ve/veya önemli semptom varlığında yararlı olabilir. Ek tedavi olarak sakroiliak eklemlere eklem içi GK enjeksiyonu yapılabilir. Periferik eklemlere de İAS tedavisi kullanılabilir. Fonksiyonel kısıtlılığı olan veya risk altında olan sakroileitli çocuk ve ergenlerde fizik tedavi önerilir.

Komplikasyonlar. Özellikle sakroiliak eklem ve aksial tutulumun yeterli tedavi edilmemesi halinde eklem açıklığının azalması omurga hareketlerini etkiler. Sakroiliak eklem sklerozu özellikle kız çocuklarda doğum komplikasyonlarına neden olabilir. Erişkin ankilozan spondilitli hastalarda olduğu gibi göğüs ekspansiyonunun etkilenmesi çocukluk döneminde nadirdir.

2.1.9. Psöriyatik Artrit

Eklem tutulumunun derecesi hafif entezitten çoklu aksial(omurga ve sakroiliak eklemler) ve periferik eklemlerin poliartiküler tutulumuna kadar değişebilir. Kız ve erkekler eşit olarak etkilenir. Artrit, hastaların çoğunda deri lezyonlarının başlamasından sonra ortaya çıkar. Deri hastalığının şiddeti ile artiküler tutulum arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır.

Psöriyatik artritli hastaların az bir kısmında bilinen bir psoriyatik deri hastalığı öyküsü olmamasına rağmen muayenede keşfedilen sedef hastalığı olabilmektedir. Diğer JİA'lı hastalara göre belirgin derecede ağrı olmaksızın eklem deformitesi ile ortaya çıkabilirler.

PsA'nın klinik belirtileri : Periferik artrit, aksiyal hastalık, entezit, daktilit-sosis parmak, deri ve tırnak hastalığı şeklinde görülür(29). Takipli hastalarımız üzerinden psoriasis deri bulguları şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Psoriazis deri bulguları: a.Pitting b.Tırnak distrofisi c.Psöriyatik döküntü d.Daktilit(EÜTF Çocuk Romatoloji arşivinden)

Oküler tutulum PsA ile ilişkili üveit daha çok bilateral, merceğin arkasında, başlangıçta sinsi, süre olarak kronik ve kadınlarda daha yaygındır. Üveit, yalnızca periferik artritli hastalarda ortaya çıkabilir. Üveit, PsA hastaları arasında tek başına psoriazisi olanlara göre daha yaygındır.

PsA'e karakteristik olan ve onu diğer inflamatuvar artrit veya sistemik otoimmün romatizmal hastalık formlarından ayıran laboratuvar bulgu yoktur. Hiç biri tanısal olmasa da sistemik enflamasyon bulgusu olup olmadığını belirlemek ve diğer durumları dışlamak için laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bu listede Tam Kan Sayımı(TKS), Kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, ürik asit (ÜA) ve tam idrar tahlili (TİT), ESR ve CRP, RF, anti-CCP ve ANA tetkikleri yer almaktadır. Artrit ile başvuran ve deri lezyonları olmayan hastalarda PsA şüphesi varsa HLA-B27 testi yapılmalıdır.

Komorbiditeler: Psoriyatik artrit hastalarında kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, diyabet, ateroskleroz, depresyon ve anksiyete sıklığı artmıştır. Psoriyatik artritte kötü prognoz kriterleri arasında poliartiküler tutulum, artmış ESR veya CRP, önceki ilaç denemelerinin başarısızlığı, eklem hasarının varlığı, işlev kaybı ve azalmış fonksiyonellik bulunur.

Tedavi: Oligo JİA ve pJİA tedavileri ile aynıdır. Sakroileit varlığında ERA tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Psöriyazisli hastalarda ibuprofen, GK'ler ve hidroksiklorokin(HQ) tedavilerinin döküntü şiddetini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle NSAİİ olarak çocuklarda en sık kullanılan ilaç naproksendir. Dirençli vakalarda TNF- α blokörleri oldukça etkilidir. Psöriyatik lezyonlar dermatologlar eşliğinde takip edilmelidir. Lezyon şiddeti ve artit tedavisi paralel yapılmalıdır. Eklem açıklığının devamı için rehabilitasyon oldukça önemlidir(4)(30).

Komplikasyonlar: Erken ve hızlı eklem kontraktürü gelişimi en önemli komplikasyondur. Bu nedenle eklem açıklığı dikkatle takip edilmelidir.

2.1.10. Undiferansiye Artrit

Yukarıdaki hiç bir tanımlamaya uymayan veya birden çok tanımlamaya uyan artrit çeşididir. Tedavi planı tutulan eklem sayısı ve yerine göre yapılmaktadır.

JİA takibinde hastalığın aktivasyonunun zamanında tespit edilmesi ve gerekli tedavinin verilmesi sekel oluşumunu engelleyen en önemli faktördür. Bu nedenle uygun aktivasyon kriterleri ile hastaların takip edilmesi gerekmektedir.

2.1.10. Jüvenil İdiyopatik Artrit Hastalık Değerlendirme Ölçütleri(30)

Hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite ve hasar değerlendirmeleri klinik pratikte sık kullanılan değerlendirme ölçütleridir. Oligo, poli, psöriyatik artrit için hastalık aktivitesini ve tedavi planını değerlendirmek için Jüvenil Artrit Hastalık Aktivite Skoru (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-JADAS), ERA için Jüvenil Spondiloartrit Hastalık Aktivite Skoru (Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index-JSpADA), sJİA'nın SJADAS, tüm hastaların genel sağlık değerlendirmesi için Çocuk Sağlığı Değerlendirme Anketi (Child Health Assessment Questionary-CHAQ), tedavi basamaklarını artırmak için ACR iyileşme kriterleri kullanılmaktadır.

1. Jüvenil Artrit Hastalık Aktivite Skoru(JADAS)(31). Bu değerlendirmede 4 parametre üzerinden değerlendirme yapılmaktadır: Görsel Analog Skalasına göre (GAS-VAS1-10cm(Visual Analog Scale) doktor genel değerlendirmesi (DVAS), hasta/veli genel değerlendirmesi (PVAS), aktif eklem sayısı, normalize AFR. Aktif eklem sayısına göre JADAS10, JADAS27, JADAS71 skorları kullanılmaktadır. Rutin klinik değerlendirmede JADAS27 ile değerlendirme yapılmaktadır(Tablo 7).

Tablo 7. Juvenile artrit hastalık aktivite skoru (JADAS)

JADAS	Doktor global değerlendirmesi	Hasta/veli global değerlendirmesi	Aktif eklem sayısı	AFR	Toplam puan
JADAS10	0-10cm VAS	0-10cm VAS	0-10	Normalize ESH\CRP	0-40
JADAS27	0-10cm VAS	0-10cm VAS	0-27 ¹	Normalize ESH ² \CRP ³	0-57
JADAS71	0-10cm VAS	0-10cm VAS	0-71	Normalize ESH\CRP	0-101
sJADAS10	0-10cm VAS	0-10cm VAS	0-10	Normalize ESH\CRP	0-50

Normalize ESH: (mm/h ESH -20)/10, <20 mm/h değerler 0'a, > 120 mm/h değerler 120'ye tamamlanıyor. Normalize CRP (mg /l CRP - 10)/10, burada <10 mg/l değerler 10'a, > 110 mg/l değerler 110'a tamamlanıyor.

2. Sistemik Jüvenil Artrit Hastalık Aktivite Skoru(sJADAS)(32). Bu skorlamada JADAS'a ilaveten CRP, sistemik manifestasyon puanlaması eklenmiştir(Tablo 8).

Tablo 8. Sistemik JİA'da aktivasyon skorlaması(sJADAS)

Doktor global değerlendirmesi	0-10cm VAS
Veli veya hasta global değerlendirmesi	0-10cm VAS
Aktif eklem sayısı	0-10 eklem ¹
AFR	Normalize ESH veya CRP (0-10)
Sistemik bulgular puanı	0-10
Puan aralığı	0-50

1. Tipine bakılmaksızın en fazla 10 eklem

3. Jüvenil Spondiloartrit Hastalık Aktivite Skoru(JSpADAS)(33). Entesit ilişkili artritte kullanılmakta olup aktif eklem sayısı, aktif entezit sayısı, ağrı, AFR seviyesi, sabah tutukluğu, klinik sakroileit, üveit, sırt hareketinde kısıtlılık değerlendirilmektedir(Tablo9).

Tablo 9. Jüvenil Spondiloartrit Hastalık Aktivite Skoru (JsPADAS)

Aktif eklem sayısı (maksimum 10'a kadar ilgili herhangi bir eklemi içerir	0 eklem = 0 1-2 eklem = 0,5 >2 eklem = 1
Aktif entezit sayısı (maksimum 10'a kadar herhangi bir hassas enteziti içerir.	0 entes = 0 1-2 entes = 0,5 >2 entes = 1
Ağrı (geçen hafta hasta tarafından bildirilen ağrı, görsel analog ölçekte kaydedilmiştir [aralık 0-10])	0 = 0 1-4 = 0,5 5-10 = 1
Juvenil SpA aktivitesi ile ilgili ESR veya CRP seviyesi, no. (%)	Normal = 0 1-2 kez normal = 0,5 >2 kez normal = 1

Sabah tutukluğu (15 dakika boyunca sabah tutukluğu)	Yok = 0 Var = 1
Klinik sakroiliit (aşağıdakilerin 2'sinin varlığı olarak tanımlanır: muayenede hassasiyet, pozitif Patrick testi veya FABER testi ve inflamatuvar sırt ağrısı)	Yok = 0 Var = 1
Üveit (herhangi bir üveit varlığı [akut / semptomatik kronik / asemptomatik hastalık dahil])	Yok = 0 Var = 1
Sırt hareketliliği (anormal sırt hareketliliği olarak tanımlanan Schober testi ≥ 20 cm)	Normal = 0 Abnormal = 1

‡ Çocuklar için doğrulanmış inflamatuvar sırt ağrısı kriteri yoktur. Bu indeks için inflamatuvar sırt ağrısının tanımı, yetişkinler için SpondyloArthritis International Society'nin Değerlendirilmesi kriterlerinden (23) uyarlandı ve aşağıdaki kriterlerden 3'ü karşılandığında mevcut olarak tanımlandı: Sinsi başlangıç, egzersizle iyileşme, dinlenme ile iyileşme yok, ve geceleri ağrı (kalkarken iyileşme ile). Olası puan aralığı 0-8'dir, burada daha yüksek puanlar daha fazla hastalık aktivitesini gösterir.

4. Çocuk Sağlığı Değerlendirme Anketi (CHAQ)(34)

Bu değerlendirmede hasta çocukların engellilik, rahatsızlık ve ağrısı ile ilgili sorular çocuk veya ebeveyn tarafından yanıtlanmaktadır. Engellilik giyinme, uzanma, yeme, yürüme, hijyen, tutma, ayağa kalkma ve aktiviteler kategorileri ile değerlendirilmektedir. Rahatsızlık ağrının varlığı ve şiddeti ile belirlenir(Tablo10). Hastalar her 3 ayda bir poliklinik kontrolünde hastalık aktivite skorları, genel hayat değerlendirme ölçekleri ve iyileşme kriterleri ile değerlendirilmektedir. Bu ölçekler objektif veriler vermekte, tedavinin yönünü belirlemektedir.

Tablo 10. Çocuk Sağlığı Değerlendirme Anketi (CHAQ)

	Hiç zorlanmadan	Biraz zorlanarak	Çok zorlanarak	Yapamıyor	Uygulayamaz
Giyinme ve kişisel bakım					
Ayakkabı bağını bağlamak,düğmelerini iliklemek dahil kendi başına yapabiliyor mu					
Saçını yıkaya biliyor mu					
Çoraplarını çıkara biliyor mu					
Tırnaklarını kese biliyor mu					
Ayağa kalkma					
Alçak sandalyeden veya yerden ayağa kalka biliyor mu					
Yatağa girip çıkabiliyor veya bebek karyolasında ayakta durabiliyor mu					
Yemek yeme					
Tabağındaki eti kese biliyor mu					
Bir fincan yada bardağı ağızına götürüyor mu					
Çips paketini açabiliyor mu					
Yürüme					

Ev dışında düz yolda yolda yürüyebiliyor mu					
Beş tane basamağı çıka biliyor mu					
Hijyen					
Tüm vücudunu yıkayıp kurulana biliyor mu					
Banyo küvetinde yıkana biliyor mu					
Tuvalet veya lazımlığa oturup kalka biliyor mu					
Dişlerini fırçalaya biliyor mu					
Saçlarını tarayıp fırçalaya biliyor mu					
Uzanma					
Başının üzerindeki bir yerden ağır bir oyuncak kutusunu veya bir kitap alıp aşağı indire biliyor mu					
Bir kazağı başından aşağı geçire biliyor mu					
Omuzlarının üzerinden geriye bırakmak için başını çevire biliyor mu					
Tutma					
Kalemle yazı yaza biliyor ve ya karalama yapı biliyor mu					
Araba kapısı açabiliyor mu					
Önceden açılmış kavanoz kapaklarını açabiliyor mu					
Muslukları açıp kapaya biliyor mu					
Bir kapıyı açmak için tokmağını çevirip aynı zamanda kapıyı ite biliyor mu					
Faaliyetler(aktiviteler)					
Ayak işleri göre biliyor, alışveriş yapı biliyor mu					
Otomobile, oyuncak arabaya veya otobuse inip bine biliyor mu					
İki veya üç tekerlekli bisiklete binip ine biliyor mu					
Ev işlerini yapı biliyor mu					
Koşup oynaya biliyor mu					

Yukarıdaki işleri yapmak için çocuğun genellikle kullandığı yardımcı alet veya cihazları işaretleyin			
Yükseltilmiş tuvalet oturağı		Küvet tutamaçları	
Küvet taburesi		Uzanmak için uzun saplı aletler	
Kavanoz açacağı(önceden açılmış kavanozlar için)		Banyoda kullanılan uzun saplı aletler	
Çocuğun hastalığından dolayı başka bir kimsenin yardımına ihtiyaç duyduğu durumlar			
Vücut bakımı (hijyen)		Tutma ve açma	
Uzanma		Ayak işleri ve ev işleri	

Ağrı: Geçen hafta içinde sizce çocuğunuzun hastalığından kaynaklı ne kadar ağrısı oldu. Ağrının şiddetini çizgi ile işaretleyin

(Ağrısız0 ----- 100 Çok şiddetli ağrı)

Genel değerlendirme: Romatizmanın çocuğunuzu etkileyen tüm yönlerini gözden geçirip, onun ne derecede etkilendiğini aşağıdaki çizgi üzerine tek bir işaret koyarak değerlendirin:

Hiç etkilenmedi 0 ----- 100 Çok etkilendi

Anketin Uygulanması: CHAQ skorlaması ebeveyn ve hasta beyanına dayanmaktadır. Engellilik endeksi bölümü hastanın geçen hafta içindeki işlevselliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Sekiz bölümden oluşmaktadır. Ebeveynlerden ayrıca çocuğun bu faaliyetleri yapması için herhangi bir yardımcı alet, cihaz veya başka bir kişinin yardımına ihtiyacı olup olmadığı sorulmaktadır. Ebeveynlerden yalnızca artrit neden olduğu zorlukları not etmeleri istenir. Bu BİRAZ, ÇOK veya YAPAMIYOR terimlerini kullanmaları istenir. Ebeveynler aynı zamanda hareket kısıtlılığının hastalık ile ilişkisi yoksa yaşla ilgili yapılamadığını göstermek için uygulanamaz terimini kullanabilir. Sorular için olası yanıtlar şu şekilde puanlanıyor : Hiç zorlanmadan- 0, Biraz zorlanarak-1, Çok zorlanarak-2, Yapamıyor-3, Uygulanamaz. Bu kategorilerde aktivite için her hangi bir araç veya kişisel yardım kullanılıyorsa puan bir birim artırılır. Ağrı, görsel analog ölçeği ile ölçülür (VAS), 15 cm uzunluğunda bir çizginin bir ucunda "ağrı yok" veya 0 ve diğerinde "çok şiddetli ağrı" veya 100 işareti ile değerlendiriliyor.

Ayrıca sosyal güvenlik sistemine ilaç ödemelerinin yapılabilmesi için ACR tedavi yanıtlarının bildirilmesi zorunludur(Tablo11).

Tablo 11. ACR tedavi yanıtının değerlendirilmesi (14)

Ölçütler	Aktif eklem sayısı Kısıtlı eklem sayısı Hekim genel değerlendirmesi(GAS) Ebeveyn/hasta genel değerlendirme(GAS) Fonksiyonel beceri(CHAQ skoru) ESH
ACR pedi 30	6 ölçütten en az üçünde min %30 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %30den fazla kötüleşme olmaması
ACR pedi 50	6 ölçütten en az üçünde min %50 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %50dan fazla kötüleşme olmaması
ACR pedi 70	6 ölçütten en az üçünde min %70 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %70den fazla kötüleşme olmaması

Tedavi yanıtları ACR kriterlerine göre değerlendirilmekte ve sosyal güvenlik kurumuna tedavinin devamı için ilaç raporlarında bildirilmektedir.

2.1.11. Jüvenil İdiyopatik Artrit Hasar Değerlendirmesi(35)(Ek4)

Jüvenil idiyopatik artritte fonksiyonel durum CHAQ skoru ile, kemik-kıkırdak dejenerasyonu radyografi ile değerlendirilse de hasar durumunun değerlendirilmesinde bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bu nedenle, klinik olarak değerlendirilen “The Juvenile Arthritis Damage Index(JADI)” hasar ölçütü geliştirilmiştir.

JADI-A(Artiküler): Otuz altı eklemde parsiyel hasar 1 puanla, şiddetli hasar, ankiloz ya da protezli eklem 2 puanla değerlendirilir. Maksimum total değer 72’dir.

JADI-E(Ekstraartiküler): Oküler, eklem dışı kas-iskelet, kutanöz, endokrin bulgular ve amiloidoz gruplarından oluşmaktadır. 0 puan: yok, 1 puan: var olduğunu gösterir. Oküler bulgular için ekstra olarak 2 puan: oküler cerrahi, 3 puan: körlük için eklenmiştir. Değerlendirme yapılırken akut değişikliklerin alınmaması için eklem ve eklem dışı bulguların altı ay sebat etmiş olması şartı bulunmaktadır. Bu değerlendirme sistemi, ERA dışındaki hastalara uygulanmakta idi. 2012 yılında ise tarsal ve lomber vertebra muayenesi eklenerek ERA’lı hastalara da uyarlanmıştır(36). Bu çalışma yapılırken JADI ölçütü, ankilozan spondilitli erişkinlerde kullanılan “Bath Ankylosing Sponnylitis Disease Activity Index (BASDAI)”, “Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score(MASES)”, “Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index(BASFI)”, “Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index(BASMI)” ile korelasyonları yapılmıştır.

2.1.12. İlaç Tedavisi

Tedavi başlangıç ve uzun süreli olmak üzere iki bölümden oluşur. Akut dönemde en sık NSAİİ ve steroidler, idame tedavi olarak ise DMARD ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır.

Güncel 2019 ACR kılavuzuna göre genel tedavi ilkeleri(4):

1. NSAİİ’ler tanı aşaması ve takipteki ataklarda yardımcı tedavi olarak önerilmektedir.
2. DMARD’lar arasında MTX, LEF ve SSZ’ye göre daha çok tercih edilmektedir.
3. MTX SC kullanımı oralden daha etkilidir.

4. Yardımcı tedavi olarak eklem içi GK'lerden, triamsinolon hekzasetonid triamsinolon asatonide göre daha üstündür.
5. Yüksek ve orta derecede hastalık aktivitesi olanlara başlangıçta ve atak döneminde 3 aylık köprü tedavisi olarak oral GK uygulanabilir. Bu tedavi hareket kısıtlılığını ve alevli semptomları hızlı önlemede yardımcı olmaktadır.
6. Risk faktörleri veya hastalık aktivitesinden bağımsız olarak kronik düşük doz GK eklenmemesi önerilmektedir.
7. Yeterli MTX denemesi 3 ay olarak kabul edilmektedir. 6-8 hafta sürecinde yanıt yok veya minimum ise tedavi değişikliği veya biyolojik ajan eklemenin uygun olabileceği düşünülmektedir.
8. Biyolojik ajan+DMARD kombinasyon tedavisi(Etanersept, Adalimumab, Godolimumab, Abatasept veya Tocilizumab) biyolojik monoterapiden daha etkilidir.
9. Fonksiyonel kısıtlılığı veya böyle bir riski olan hastalara fizik tedavi tavsiye edilmektedir.
10. Risk faktörleri aşağıdakilerden herhangi birinin varlığını içerir: pozitif anti-CCP, pozitif RF veya eklem hasarı varlığı.
11. Üçlü DMARD tedavisi MTX, SSZ ve HQ'dur. Ancak ikili DMARD kullanımı yerine biyolojik tedavi önerilmektedir. Özellikle poliartiküler tutulumu olanlarda tedaviye HQ eklenebilir.
12. Önerilen tedaviler ve olası alternatiflerin tartışılması, tedaviye başlarken veya tedaviyi artırırken hekim, ebeveynler ve hasta arasında ortak karar verme önerilmektedir.

Tedavi hedeflerini ardıcıl olarak şöyle özetleyebiliriz(37):

1. Eklem dışı bulgular dahil, inflamasyon semptom ve belirteçlerinin olmadığı klinik remisyonun sağlanması.
2. Uzun süreli hastalığı olanlarda minimal hastalık aktivitesi de hedef olarak değerlendirilebilir.

3. Hedefin belirlenmesi, yöntemlerin seçilmesi ve terapötik kararlar, bireysel seçilmeli ve ebeveyn/hasta ile anlaşmaya varılmalıdır.
4. Hastalık aktivitesi düzenli olarak değerlendirilmeli ve belgelendirilmelidir.
5. Değerlendirmelerin sıklığına, JİA kategorisine, hastalık aktivitesi düzeyine ve eklem dışı belirtilerin varlığına göre karar verilmelidir. Kontrol sıklığı aktif sistemik bulguları olan sJİA'da haftalık; yüksek/orta derecede hastalık aktivitesi olan hastalar için ayda bir ila 3 ayda bir; ve kalıcı klinik remisyon durumlarında daha seyrek olabilir.
6. Hastalık aktivitesinde en az %50 iyileşmeye 3 ay içinde ve tam hedefe 6 ay içinde ulaşılmalıdır. Aktif sistemik bulguları olan sJİA hastalarında ateşin düzelmesi 1 hafta içinde sağlanmalıdır.
7. Tedavi hedefe ulaşılan kadar devam etmelidir.
8. Tedavi hedefe ulaşıldıktan sonra da sürdürülmelidir. Hedefin sürdürülmesini sağlamak için sürekli izlem yapılmalıdır.

2018'de çok merkezli bir çalışmada klinik olarak inaktif sistemik olmayan JİA hastalarında ilaçları kesmeye yönelik tutumlar ve yaklaşımlar tartışılmış ve bazı sonuçlara varılmıştır: MTX veya biyolojik ilaçları kesmeden önce 6-12 ay boyunca inaktif dönem olmalıdır. İlaçlar 2 ay sürecinde kademeli şekilde azaltılarak kesilmelidir. MTX+biyolojik tedavi kombinasyonu alan çocuklar için önce MTX'ı kesmek önerilmektedir. Subklinik inflamasyon bulguları olanlarda, görüntüleme bulguları varlığında asemptomatik olsalar dahi ilaçları kesmek önerilmemektedir(38).

Simonini ve ark. biyolojik ajan tedavisi kesildikten sonra remisyon süresini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalarında remisyon sağlanıp, tedavinin kesilmesinden sonraki ilk alevlenmeye kadar geçen süre değerlendirilmiştir. Çalışmaya 3-109 ay arası takipli 135 hasta dahil edilmiştir. Hastaların çoğunda biyolojik ajan kesildikten sonra alevlenmeler görülmüştür. Bu hastalar arasında sistemik artritli hastalarda alevlenme olasılığı daha düşük tespit edilmiştir. Remisyon sağlanıp, 2 yıldan önce tedavisi durdurulan hastalarda alevlenme olasılığı daha yüksek bulunmuştur(36).

1. Birinci Basamak İlaçlar

a. Non- Steroid Anti- İnflamatuar İlaçlar(NSAİİ)

Bu grup ilaçlar siklooksijenaz(COX-1 ve COX-2) aktivitesini bloke ederek prostanooidlerin oluşumunu engelleyerek inflamasyonu önler. COX-1 enzimi mide ve böbrekleri koruyan prostaglandin salınımından, COX-2 inflamatuvar olaylarda rol alan prostoglandinlerin salınımından sorumludur. Bu grup ilaçlar düşük dozda analjezik, yüksek dozda antiinflamatuvar etki göstermektedir. Analjezik etki hızlı oluşur, antiinflamatuvar etki 6-8 hafta içinde meydana gelir. Yan etkileri erişkinlere göre çocuklarda daha az olup, sıklıkla GİS üzerinedir(iştahsızlık, gastrik ağrı). Kullanımı sırasında MAS gelişebileceğine dair bilgiler vardır(11). Aspirin ise olası viral enfeksiyon durumunda Reye sendromu riskinden dolayı tercih edilmemektedir.

Tablo 12. Çocuklarda kullanılan NSAİİ ve kullanım dozları(8)

İlaç adı	Doz	Maksimum(max.)doz	Kullanım aralığı
Salisilatlar(Asetilsalisilik asit)	80-100mg/kg/gün	4900mg/gün	2-4doz/gün
Propiyonik asit türevleri			
Naproksen	10-20mg/kg/gün	1000mg/gün	2doz/gün
İbuprofen	30-40mg/kg/gün	2400mg/gün	3-4doz/gün
Ketoprofen	2-4mg/kg/gün	300mg/gün	3-4doz/gün
Asetik asit türevleri			
İndometazin	1,5-3mg/kg/gün	200mg/gün	3doz/gün
Tolmetin	20-30mg/kg/gün	1800mg/gün	3-4doz/gün
Sulindak	4-6mg/kg/gün	400mg/gün	2doz/gün
Diklofenak	2-3mg/kg/gün	150mg/gün	3doz/gün
Oksipamlar			
Piroksikam	0,2-0,3mg/kg/gün	20mg/gün	1 doz/gün

2. İkinci Basamak İlaçlar

Non-Steroid Anti-İnflamatuar ilaçlardan fayda görmeyen, çok sayıda eklemi tutan ve eklem fonksiyonları bozulan hastalarda kullanılmaktadır. Bunlar hastalık modifiye edici ilaçlar olarak(DMARD) adlandırılır. Bu gruptan sadece MTX ve SSZ, JİA için FDA onayı almıştır. Siklosporin-A sadece sJİA'nın komplikasyonu olan MAS tedavisinde kullanılır, eklem hasarını önlemede katkısı yoktur.

a. Metotreksat(MTX)

Metotreksat folik asit analogu olup, folat metabolizmasında pek çok enzimin kompetatif inhibitörüdür. Pürin sentezinin inhibe olması sonucu ekstrasellüler adenosin

birikmesine yol açar. Biriken bu adenosin antiinflamatuvar etkilerden sorumludur. Metotreksat hücrelerin inflamasyon bölgesinde TNF, IFN- γ , İL-1,İL-6, İL-8 gibi çeşitli sitokin sentezlerini azaltır. Ayrıca MTX'in direkt olarak sinoviyal doku üzerinde etkileri bulunmaktadır. Hücresel düzeyde fibroblastlar, mononükleer hücreler, nötrofiller, NK(natural killer- doğal öldürücüler) hücrelerin aktivitesini inhibe eder. Ağızdan alınabilmesi, düşük dozda etkin olması bir avantajdır. Genellikle çocuklar tarafından iyi tolere edilir, boş mideye emilimi daha hızlı olur, bazen mide bulantısı yapar. Metotreksat, NSAİİ'ler ve intraartiküler steroid(İAS) tedavisine yanıt vermeyen oJİA ve pJİA'da birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Aynı zamanda MTX, aktif sistemik özellikleri olmayan eklem bulgularının baskın olduğu sistemik artritte de önerilmektedir. MTX toksisitesinin klinik ve laboratuvar takibi(TKS, KCFT-karaciğer fonksiyon testleri) başlangıçta 4-8 haftada bir ve daha sonra risk faktörleri yoksa her 12-16 haftada bir önerilir. Karaciğer enzimlerinde artış geçici karakterde olup, genelde normalin 2 katı artışına izin verilir. Juvenil idiyopatik artritte MTX dozu 10-15 mg/m²/hafta önerilir. Bunun üzerine doz artımında terapötik fayda görülmemiştir(39). Haftada bir ağızdan veya deri altından verilebilir. Yüksek dozlarda(15 mg/m²/hafta) artmış biyoyararlanım nedeniyle deri altı yol tercih edilir. Metotreksat tedavisi 6 aylık stabil remisyondan sonra kesilebilir. Yan etkilerini önlemek için folik veya folinik asit takviyesi önerilir. Önerilen folinik asit dozu MTX dozunun yaklaşık üçte biri, folik asit için 1mg/gün, MTX den en az 24 saat sonradır. Metotreksat, topikal tedaviye dirençli JİA ile ilişkili üveit için de tavsiye edilmektedir(40). Tek başına MTX'a yetersiz klinik yanıt olduğunda MTX'ın bir TNF- α inhibitörü ile kombinasyonu önerilir. Kombinasyon tedavisi güvenlidir ve ilaç antikorlarının gelişimini azaltabilir. Mevcut klinik uygulamada biyo belirteçlerin kullanımına ilişkin hiçbir öneri bulunmamaktadır. MTX tedavisi alanlarda canlı olmayan aşılarla aşılama kontrendike değildir. Canlı zayıflatılmış aşılar için hiç bir öneri formüle edilememiştir, ancak mevcut veriler kızamık, kabakulak, kızamıkçık(MMR-Measles, Mumps, Rubella) aşısı için güvenli ve yeterince immünojenik olduğunu göstermektedir. MTX yan etkilerine stomatit, miyelosupresyon, karaciğer fibrozisi, interstisyal pnömoni, eritem, cilt döküntüleri, ürtiker, alopesi, bulantı kusma, diyare olarak gösterilebilir. Ciddi enfeksiyon döneminde kemik iliği baskısından dolayı tedaviye ara verilmelidir. Düşük maliyet, kanıtlanmış etkinlik, güvenilirliği nedeni ile DMARD'lar arasında ilk seçenektir. Tedaviye

başlamadan önce hastalar hematoloji ve biyokimya dahil olmak üzere rutin laboratuvar testlerinden geçmeli, göğüs röntgeni çekilmeli, gerekli aşılar yapılmalıdır. Komorbiditeleri olan hastalarda artmış hepatik fibroz riski göz önüne alındığında, obezite ve/veya tip 2 DM'li hastalarda MTX kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır.

b.Sülfasalazin

Özellikle oJİA ve ERA tedavisinde etkili olduğu için bu hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Sülfonamid grubundan olan sulfapiridin ile salisilat birleşmesidir. Hem antibakteriyel, hem antiinflamatuvar etkinliği bulunmaktadır. Esasen inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde kullanılsa da pJİA, oJİA, ERA tedavisinde de olumlu sonuçlar vermektedir. 2019 ACR tedavi kılavuzunda Steven Jonson sendromu, kemik iliği supresyonu ve GİS yan etkilerinden dolayı aile ve doktor ortak kararına göre MTX'den sonra seçilebilecek ikinci seçenek ilaçtır. Kılavuza göre NSAİİ'a rağmen aktif sakroileti olan çocuk ve ergenlerde, TNF- α 'ya kontrendikasyonları olan veya birden fazla TNF- α blokörü başarısız olan hastalar için SSZ kullanılması önerilmektedir. Oral uygulanır. Yan etkileri; ateş, allerji, granulositopeni, trombositopeni, geri dönüşlü oligospermi, hepatik ve renal yan etkilerdir. Aktif sJİA vakalarında Steven-Johnson benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonu görülebilir. Maaliyeti ve kolay elde edilebilirliği nedeniyle alternatif ilaç olarak tercih edilmektedir.

c.Leflunomid

Pirimidin sentezinin geri dönüşlü inhibisyonunu yaparak immünsüpressif etki gösterir. Poli JİA, PsA tedavisinde MTX'ten sonra tercih edilen 2. ilaçtır. Metotreksatın kullanılmadığı durumlarda kullanılmaktadır. Leflunomid yan etkileri; hastaların yaklaşık %20'sinde ishal(devam ederse Leflunomid dozunun azaltılması gerekebilir), daha az mide bulantısı, mide ağrısı, hazımsızlık, döküntü ve saç dökülmesi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, lökopeni, trombositopeni, nadiren öksürük, nefes darlığı veya akciğer hasarı gibi akciğer sorunları görülebilir(41).

Tablo 13. Sık kullanılan DMARD'ların kullanım kılavuzu (42)

İlaç adı	Doz ve Uygulama	Klinik izlem	Labaratuvuar izlem
Metotreksat	Başlangıçta 10mg/m ² hf'da bir aç karnına su ve ya portakal suyu ile başlanıp klinik yanıtı göre 15mg/m ² /hafta doza kadar çıkılabilir. Max oral dozun etkin olmaması(6-12 hf) veya tolere edilememesi durumunda subkütan forma geçilir. Yan etkileri azaltmak için ilaç günü hariç diğer günlerde folik asit(1mg/gün) ile birlikte uygulanır.	Etkinlik 6-12 hf'da ortaya çıkar. 3ayda bir klinik izlem yapılır Klinik veya labaratuvuar yan etki halinde doz azaltılır veya ilaç kesilir.	Hemogram, KCFT başlangıçta, başlangıçtan ve doz değişikliğinden 4-8 hf sonra, stabil klinik oluştuktan sonra 12 hf ara ile kontrol edilir.
Hidroksiklorokin	6,5mg/kg/gün(max. 400mg/gün),po	Etkinliği 2-4ay sonra görülür.Başlangıçta ve yıllık göz muayenesi	Yok
Sülfosalazin	Başlangıç 10-15mg/kg/gün(max 500mg)2-3 dozda po, 4hf da 30-50mg/kg/güne çıkılır(max 2g/gün)	Etki 4-8haftada görülür, ilk değerlendirme 2-4hf içinde, sonra 2-4ayda bir, döküntü olursa ilaç kesilir	Hemogram, KCFT, Ürik asit,G6PD enzim düzeyi, başlangıç ve doz artırılırken 2-4 hf'da bir, etkin dozda 3ayda bir Kontrol edilir.
Leflunamid	<20kg: 10mg/GA 20-40kg: 10mg/gün >40kg: 20mg/gün po	Etki 6-12 hafada görülür, ilk değerlendirme 2-4hf içinde, etkin dozda 3-6ayda bir klinik kontrol	Hemogram, KCFT, kreatinin Başlangıçta, doz artırılırken 2-4 hf'da bir, etkin dozda 3ay aralarla kontrol edilir.

e.Siklosporin A

Fungal menşeli makroliddir. Kalsiyuma bağımlı İL-2 üretimini engeller. Sistemik JİA'ya bağlı gelişen MAS tedavisinde kullanılmaktadır. Yan etkileri; hipertansiyon, nefrotoksisite, yüksek dozlarda kas krampları, hirsutizm, dişeti hiperplazisidir. 3-5mg/kg/gün 2 dozda oral uygulanmaktadır. Sıvı form kullanılacaksa cam damlalıklı süt, elma suyu veya portakal suyuna karıştırılarak verilir. Klinik izlemde ilk ay her hafta, sonra her ay TA ölçümü yapılmaktadır. Labaratuar takipte TKS, KCFT, böbrek fonksiyon testleri(BFT) başlangıçta ve 4 haftada bir bakılmalıdır. Oniki saat ara ile kan ilaç düzeyi 125-175ng/ml ulaşınca kadar monitörize edilir. Kreatininde %30 artma olursa ilaç azaltılır.

3.Glukokortikoidler

Bu grup ilaçlar fosfolipaz-A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden arşidonik asit oluşumunu engeller, bu yolla prostoglandin, tromboksan ve prostosiklin

oluşumunu önleyerek inflamasyonu baskılar. En etkili antiinflamatuvar ilaçtır. Orta ve ağır hastalarda, seçilen tedavinin etkisi başlanıncaya kadar "köprü tedavisi " olarak geçici, hayatı tehdit eden sistemik bulguların varlığında ve kronik üveit tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılır. Genelde 1-2mg/kg/gün dozunda, max 60mg/gün veya 48mg/m² dozunda 2-3 ay uygulanır. Her 10 günde bir % 10 olacak şekilde 3-6ay içinde azaltılıp kesilmelidir. Tedavide çeşitli uygulama rejimleri vardır. Nadiren şiddetli sistemik hastalığı baskılamak için 30mg/kg(max 1gr/gün) yüksek dozda pulse steroid, kısa sürede şiddetli hastalığı baskılamak için parenteral yolla uygulanabilir. Verilecek ilaç 100ml SF içerisinde 1-3saatte infuze edilir, bu zaman diliminde vital bulgular ilk 1. saatde 15 dakikada bir, sonra 30 dakikada bir değerlendirilir. Pulse metil prednisolon uygulaması sırasında oluşabilecek akut yan etkiler; hipo/hipertansiyon, hiperglisemi, taşikardi, görme bulanıklığı, kızarıklık, terleme ve ağızda metalik tat oluşmasıdır.

Glukokortikoidlerin uzun süre kullanımına bağlı yan etkileri 3 alt grup şeklinde gösterebiliriz(43):

1. Sistemik kullanıma bağlı yan etkiler: Adrenal supresyon, büyüme geriliği, Cushing sendromu, kilo artışı, ateroskleroz, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi/diyabet, osteoporoz, osteonekroz, katarakt, glokom, miyopati, gastrit, steatohepatit, deri patolojileri(stria, cilt atrofisi, akne, bozulmuş yara iyileşmesi vb.), psikoz, duygudurum bozuklukları, artmış enfeksiyon riski.
2. İntraartiküler kullanıma bağlı yan etkiler: Lokal atrofi(deri/deri altı), lokal hipopigmentasyon, enjeksiyonla ilişkili advers olaylar(örn. Nicolau sendromu).
3. Oküler topikal kullanıma bağlı yan etkiler: Katarakt, glokom.

Sistemik steroid tedavisinde izlem(16)

Başlangıçta fizik muayene yapılmalı boy ve kilo persentillerinin başlangıç değerleri, vertebra grafisi ve kemik yoğunluğu incelenmeli, kardiyak patoloji açısından kan basıncı ölçülmeli, laboratuvar testlerden TKS, diyabet ayırıcı tanısı için kan şekeri, gerekirse glikolize hemoglobin, oral glukoz tolerans testi, kardiyovasküler hastalık riski açısından lipid paneli değerlendirilmelidir.

Sonraki izlemde: Kemik sağlığı(çocuklar) değerlendirilmesi için: 3 aylık GK tedavisi alan çocuklarda lateral omurga röntgeni çekilmeli, DEXA bakılmalı, risk

faktörleri, yani devam eden steroid tedavisi, omurga dansitometresinde düşüşler, düşük travmalı ekstremitte kırıkları, büyüme yavaşlaması, sırt ağrısı, Cushingoid özellikleri devam ediyorsa, yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Düşük travmalı ekstremitte, veya vertebra kırıkları, veya kemik sintigrafisinde Z-skorlarında düşüş var ise pediatrik endokrinoloji uzmanına sevk edilmelidirler.

Büyüme(çocuklar ve ergenler) takibi için: 6 ayda bir izlenmeli ve büyüme eğrisi takip edilmeli, büyüme hızı yetersizse, daha fazla değerlendirme için pediatrik endokrinoloğa yönlendirilmelidirler.

Hiperglisemi/Diyabet açısından: Her ziyarette klasik semptomlar için tarama yapılmalı: poliüri, polidipsi, kilo kaybı sorgulanmalı, glukoz parametreleri izlenmelidir. Bu açıdan izlem GK başlatıldıktan sonra en az 48 saat, daha sonra ilk yıl için her 3-6 ayda bir; bundan sonra yıllık olarak bakılmalıdır, çocuklarda KŞ yıllık olarak izlenmeli, çocuk obezse veya diyabet için birden fazla risk faktörüne sahipse, yıllık OGTT yapılmalıdır.

Oftalmolojik Muayene: Yıllık oftalmolojik muayene yaptırılmalıdır. Katarakt semptomları olanlar için erken muayene önerilmelidir. Eğer hastada veya ailede açık açılı glokom öyküsü, diabetes mellitus, yüksek miyopi varsa göz içi basınç değerlendirmesi için erken göz bölümü sevk gerekmektedir.

Adrenal Supresyon: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal aksı egzogen steroidin kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak etkilenir. İki haftadan uzun süre ve suprafizyolojik dozlarda(>8-12mg/m²/gün hidrokortizon veya eşdeğeri) steroid alan tüm çocuklarda aks değerlendirilmelidir. Unutulmaması gereken diğer bir konu ise son 6 ayda çoklu, kısa süreli ve yüksek doz steroid uygulamalarında da adrenal supresyon gelişebilir. Adrenal krizden korunmak için yeterli ve dikkatli steroid azaltılması yapılmalıdır. Sabah dozları, mümkün olduğunca düşük dozlar ve kısa süreli kullanım supresyon riskini azaltır(43).

Yan etkileri önlemek için sistemik kortikosteroidlerle tedavi süresince, kalsiyum ve D vitamini takviyesi, PPI tedavisi eklenmekte, tuzsuz ve az şekerli diyet uygulanmaktadır.

Tablo 14. Glukokortikoid uygulama şemaları(8).

Uygulama	Avantajı	Dezavantajı
Günlük bölünmüş dozlar	En iyi hastalık kontrolü	Daha fazla yan etki
Günlük tek doz	İyi hastalık kontrolü, daha az yan etki	Ağır vakaları kontrol edememe
Gün aşırı doz	Daha az yan etki, Cushing sendromu veya hipofiz baskılanması az	Daha az hastalık kontrolü
İntravenöz pulse tedavisi	Uzun dönem toksisitesi az, hızlı başlayan etki	Akut toksisite

a. İntraartiküler Kortikosteroidler

İzole eklem içi sinovitin rezolusyonu için kullanılmaktadır. En fazla oJİA'da uygulanmaktadır, en az sJİA'da etkilidir. Bu amaçla kullanılabilen GK'lar arasında triamsinolon heksasetonid diğerlerine göre çocukluk yaş grubunda daha etkili bulunmuştur. Tedavi küratif değildir, yanıt yavaş gelişir, lakin etkisi uzun süre devam eder. Yineleyen uygulamalarda 3 ay interval olması gerekir.

Tablo 15. Çocukluk çağında steroidlerin intra artiküler enjeksiyon dozu (44).

Triamsinolon heksasetonid	Diz, omuz, kalça, Ayak bileği, dirsek El bileği	1mg/kg (max. 40mg) 0,75mg/kg(max 30mg) 0,25-0,50mg/kg(max. 20mg)
Metil prednizolon asetat	Subtalar, intertarsal eklem, El-ayak parmakları	20-40mg 5-10mg

4.Biyolojik ajanlar

Son ACR 2019 kılavuzuna göre orta ve ağır aktiviteli artritlerde 3. basamak tedavi olarak biyolojik ajanlar önerilmektedir. Bu terim TNF- α inhibitörleri, İL-1, İL-6 reseptör blokörleri, T ve B hücre düzenleyicileri kapsamaktadır(45). Kullanıma 2005'ten bu yana girmiş olup çeşitli çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış, yan etkileri araştırılmıştır. Son rehberlere göre ilk DMARD'dan fayda görmeyen hastalara 2.DMARD eklenmesi veya değiştirilmesi koşulu ile biyolojik ilaç eklenebilir. Tedavi basamakları ACR 30 ve ACR 50 iyileşme kriterlerine yanıtla göre yapılır.

Tedavi merdiveni

Poli JİA, ERA ve PsA için, ≥ 1 cDMARD'ın yeterli kullanımına rağmen sürekli aktif artritli hastalar veya bunlara tolerans gösteremeyen hastalarda biyolojik ajanlar düşünülmelidir.

Yeterli DMARD kullanımının tanımı

- Toksisiteler yoksa, hasta 1 DMARD ile yeterli dozda ≥ 3 ay tedavi edilmiş olmalıdır.
- DMARD'ların denenme sürecinde eklem içi steroid enjeksiyonu veya kısa süreli sistemik GK'le köprü tedavisi kullanımı mümkündür.
- DMARD'lara ek olarak, ABA başlatılmadan önce ≥ 1 anti-TNF inhibitörü denenmiş olmalıdır.

Kalıcı olarak aktif hastalığın tanımı

- pJIA: Aktif artritli ≥ 5 eklem
- ERA ve PsA: Aktif artritli ≥ 3 eklem
- Biyolojik DMARD'lara yanıtın değerlendirilmesi, yeterli maruziyetten sonra yapılmalıdır. Etanersept, Adalimumab ve Tocilizumab için, değerlendirme 16.haftada yapılmalıdır. Abatacept için 24.haftadaki değerlendirme, beklenen yanıt 16.haftaya kadar ulaşamazsa aktif hastalık olarak kabul edilebilir.
- İlk aktif eklem sayısında (≥ 2 eklem) %50 azalma, olumlu yanıt olarak kabul edilir.

Aşağıdaki durumlarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir:

- Biyolojiklerin daha fazla kullanımını kontrendike eden toksisiteler veya tıbbi durumlar (şiddetli enjeksiyon reaksiyonu, şiddetli enfeksiyon, malignite, demiyelinizasyon, kalp yetmezliği vb.)
- Gebelik(geçici geri çekilme, anti-TNF inhibitörleri için uygun olabilir)
- 16.haftadan(veya abatacept için 6. aydan) sonra aktif artritli eklem sayısında %50 azalma olmaması
- ≥ 1 yıl boyunca JADAS ≤ 1 olarak tanımlanan kalıcı inaktif hastalık durumu

Malignite ve enfeksiyon

- Biyolojik ajanlara maruz kalma nedeniyle yeni başlayan malignite geliştirme riski düşüktür. Dikkatli tarama ve yakından izleme önerilir.
- Biyolojik ajan kullanan hastalar, canlı zayıflatılmış aşılar dışında aşılama uygulamaları için yerel tavsiyeleri takip etmelidir. Enfeksiyon tarama başlamadan önce yapılmalıdır.

Tarama, TBC ve hepatit B ve C'yi içermelidir (ancak bunlarla sınırlı değildir). Bireysel riskler dikkate alınmalıdır.

Özel değerlendirme

Refrakter hastalığı olan ancak yukarıdaki kriterleri karşılamayan hastalar için biyolojikler vaka bazında değerlendirilebilir.

Anti-TNF tedaviler

a.Etanersept

Rekombinant insan soluble TNF p75 reseptörü ile IgG1 Fc kısmının füzyon proteinidir. Tümör nekroz faktör bir sitokin olup JİA'lı hastaların sinovyal sıvılarında yüksek oranda bulunmaktadır. Etanersept TNF- α 'yı inhibe eder. İlk üretilen ve FDA onayı alan biyolojik ajandır. Poli JİA'da en etkin, yan etkisi düşük ilaçlardan sayılır. Metotreksatla etkinliği daha yüksektir(46). Enjeksiyon bölgesindeki yerel reaksiyonu önlemek için farklı yerden uygulama önerilmektedir.

b.İnfliksimab

TNF- α 'ya karşı kimerik fare monoklonal antikordur. Özellikle spondiloartropatilerde, İBH-da, psöriyatik artrit ve üveitte etkilidir. FDA onayı yoktur. İsviçre ekolleri DMARD rezistan üveitlerde ve atlantoaksiyel artritlerde sistemik steroidle kombine kullanılmaktadır(47). Metotreksatla kullanımı daha etkilidir ve ilaç antikor gelişimini engeller. İnfüzyonu sırasında anafilaktoid reaksiyon olabileceği için premedikasyon yapılır.

c.Adalimumab

TNF- α 'ya karşı oluşturulmuş insan monoklonal antikordur. İlacın MTX'le birlikte kullanımı etkinliğini arttırmaktadır. Ülkemizde >12 yaş üzeri JİA ve üveit vakalarında kullanımına izin verilmektedir.

İnterlökin-1 blokörleri

d.Anakinra

İnsan rekombinant İL-1 reseptör antagonistidir. İnterlökin-1 gibi davranarak reseptör antijene bağlanır. Sistemik JİA tedavisinde kullanılmaktadır. Dezavantajı her gün enjeksiyon şeklinde uygulanması ve yerel reaksiyonlardır.

e. Canakimumab

Monoklonal IgG1 antikoru olup İL-1 β 'nın izoformu gibi davranarak molekülün etkinliğini azaltır. Sistemik JİA vakalarında etkinliği kanıtlanmıştır.

f.Rilonasept

Rekombinant füzyon protein olup İL-1 molekülüne bağlanarak İL-1 sinyalini inhibe eder. Sistemik JİA vakalarında başlangıç tedavisi olarak değil de, diğer İL-1 karşıtlarına yanıtızsızlık durumunda önerilmektedir. Ülkemizde bulunmamaktadır.

İnterlökin-6 blokörleri

g.Tocilizumab

Monoklonal İL-6 reseptör antikoru. Hem dolaşan, hem de hücre yüzeyindeki İL-6 reseptörüne bağlanarak etki eder. Tek başına ve MTX ile kombine kullanılabilir. Tedaviye dirençli pJİA ve sJİA vakalarında etkin olduğu gösterilmiştir. İki yaş üzeri çocuklarda tek başına veya MTX'le birlikte kullanılabilir.

T hücreni hedef alan tedaviler

h.Abatasept

Aktif T lenfositlerdeki CD28-CD80/86 interaksiyonunu ve kostimulasyonunu bloke eden bir immunmodülatördür. 2008'den bu yana >6yaş pJİA'lı hastalarda kullanımı FDA onayı almıştır. TNF- α inhibitörlerine yanıtızsızlık durumunda kullanımı önerilmektedir.

ı.İntravenöz İmmunglobulin (İVİG)

Kesin biolojik etki mekanizması bilinmemekle beraber fagositer hücrelerin Fc reseptörünü bloke ettiği ve böylece otoimmun komplekslerin bağlanmasına engel olduğu düşünülmektedir. Halen sJİA'ya bağlı gelişen MAS vakalarında önerilmektedir.

Tablo 16. Jüvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlar(8)

Biyolojik ajan	Hedef	Uygulama şekli	Endikasyon	Doz	Yan etki	FDA onayı
Etanersept	TNF- α , β	SC	RA, PsA, AS, JİA	0,8mg/kg/hafta 0,4mg/kg/haftada2kez Max 50mg	TBC,fungal enf, lenfoma, MS	pJİA(≥ 2 y) oJİA(≥ 6 y) ERA(≥ 12 y) PsA(≥ 12 y)
Adalimumab	TNF- α	SC	RA, PsA, PsA, S, JİA, CH, ÜK/üveit	15-30kg 20mg >30kg 40mg 2haftada bir	TBC,fungal enf, lenfoma, MS	pJİA (≥ 2 y)
İnfliksımab	TNF- α	İV	RA, PsA, PsA, S, JİA, İBH/üveit	6-10mg/kg/ay	Inf reak, TBC,fungal enf, lenfoma, MS	Yok (üveitte var)
Anakinra	IL-1	SC	RA/sJİA, CAPS	1mg/kg/gün Max100mg/gün	Enjeksiyon yeri reak, karaciğer toksisitesi	Yok
Rilonasept	IL-1	SC	CAPS/sJİA	4,4mg/kg(max320mg)yükleme 2,2mg/kg/hafta(max160mg) idame	Enjeksiyon yeri reak, karaciğer toksisitesi, dislipidemi,	Yok
Kanakimumab	IL-1	SC	RA/JİA, üveit	<40kg: 4mg/kg/8hafta >40kg:150mg/doz/8hafta	Enjeksiyon yeri reak, karaciğer toksisitesi, nötrope ni	sJİA (≥ 2 y)
Abatasept	CD80/86	İV	RA/JİA, üveit	<75kg 10mg/kg/0,2,4hafta sonra 4hafta bir 75-100kg: 750mg	Enjeksiyon yeri reak,	pJİA (≥ 6 y)
Tocilizumab	IL-6	İV	RA, sJİA, pJİA	pJİA>2yaş: <30kg:10mg/kg/4hafta >30kg: 8mg/kg/4hafta sJİA>2yaş: <30kg: 12mg/kg/2hafta >30kg: 8mg/kg/2hafta	Enf, TBC, malignite, GIS perforasyonu, anafilaksi, MS, dislipidemi	pJİA (≥ 2 y) sJİA (≥ 2 y)

2.1.12. Laboratuvar Bulguları(35)

1.Hematolojik Değerler

Sık görülen anormalliklerden birisi anemi olup demir eksikliği, hemoliz, eritroid aplazi ve en çok da kronik hastalık anemisi olarak karşımıza çıkar. Oligo JİA'da hafif anemi dışında laboratuvar bulgu görülmez. Sistemik JİA, Poli JİA ve ERA'da orta-ağır anemi görülür. Kontrol altına alınamayan ve ağır vakalarda HG değeri 7-10g/dl arasında olabilir. Sistemik inflamasyonun belirgin olduğu alt gruplarda ferritin artışı akut faz reaktanı olarak değerlendirilir, demir depolarını yansıtmaz.

Aktif sistemik hastalığı olanlarda 30000-50000/mm³ varan lökositoz, periferik yaymada PNL hakimiyeti görülebilir.

Ağır sistemik ve poliartriküler formda trombositoz görülür. Trombositopeni nadirdir ve varlığı MAS ve ilaç intoksikasyonunun başlangıç bulgusu olabilir. Sistemik artritte trombositoz kötü prognozu gösterebilir.

2.Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Hastalık aktivitesi ölçümü ve takipte kullanılan bir testtir.

3.C Reaktif Protein(CRP)

İnflamatuvar yanıtı değerlendirmede ESH'ye göre daha güvenlidir, aktif JİA'lı hastalarda yüksek saptanmaktadır(48).

4.Romatoid Faktör(RF)

Jüvenil idiyopatik artrit hastalarında lateks fiksasyon ve duyarlaştırılmış koyun hücreleri ile aglütinasyon testi yaparak İgG'ye karşı İgM tipi antikor saptanıyor ki, buna RF ismi verilmiştir. Daha çok geç yaşta başlayan poliartriküler hastalıkta pozitifdir, ayrıca pozitif olan hastaların prognozu kötü olarak değerlendirilir.

5.Anti Nükleer Antikor(ANA)

Bu antikorlar genelde İgG sınıfından olup bazen İgM ve İgA grubundan da olabilir. Küçük yaşlı oligoartritli ve üveitli kız çocuklarında daha çok pozitif saptanmaktadır. Felici ve ark. yayınladığı çalışmada daha sonra poliartrit gelişenlerin çoğu da dahil olmak üzere ANA pozitif hastaların çoğunda hastalık başlangıcında monoartrit görülmüş, oligoartriküler başlangıçlı hastaların %50'si sonraki ilk 3-4 yıl içinde poliartriküler forma transforme olmuştur(49).

6.Anti-siklik sitriline peptid(Anti- CCP)

Anti-CCP antikorları, JİA'nın RF-pozitif poliartriküler seyri ile ilişkilidir. Anti-siklik sitriline peptid antikorları, bazı filaggrin epitoplarının sitriline izoformlarına yöneliktir. Duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %99'a ulaşır. Varlığı hastalık aktivitesi ve kemik erozyonu gelişimi ile ilişkilidir. Anti-CCP antikorları, JİA'nın diğer alt grupları için geçerli değildir(50). 2015'te yayımlanan bir Tayvan çalışmasında RF ve anti-CCP antikorlarının birlikte saptanmasının tanısal duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir(51) .

7.İnsan Lökosit Antijeni (HLA)

HLA allellerinin hastalık alt gruplarının belirlenmesi için önemi büyüktür. HLA-B27 pozitifliği ERA tanısı için tanı kriteridir. HLA-B1 üveite yatkınlığı artırdığı, HLA DQA1 üveite karşı koruyuculuk sağladığı bilinmektedir. RF-pozitif pJIA HLA-DR4 ile bağlantılıdır. Günlük klinik değerlendirmede yalnız HLA-B27 varlığı araştırılmaktadır.

7.Serum İmmunglobulinleri

Serum immunglobulinlerinin artışı akut faz yanıtı olarak hastalık aktivitesini gösterir, klinik düzelme ile normale döner. En çok İgM yükselir, RF ve romatoid nodüllerle ilişkilidir. Devam eden hipergamaglobulinemi klinik gidişatın bozulmasını ve tedaviye yanıtsızlığı gösterebilir.

8.Sinoviyal Sıvı Analizi

Lökosit sayısı artar, lakin miktar ve klinik aktivite arasında korelasyon yoktur. Polimorf çekirdekli lökositler, mononükleer, lenfoid dendritik hücrelerin artışı görülür(52).

Tablo 17. Sinovyal sıvı özellikleri (8).

Hastalık	Sinovyal kompleman İçeriği	Renk ve Berraklık	Viskozite	Musin	BK Sayısı	PNL(%)	Diğer
İnflamatuvar olmayan	Normal	Sarı ve Berrak	Çok Yüksek	İyi	<200	<25	
Travmatik	Normal	Ksantokromik ve bulanık	Yüksek	İyi-kötü	<2,0	<25	Debris
Osteoartrit	Normal	Sarı ve berrak	Yüksek	İyi-kötü	1000	<25	
ARA	Normal Yüksek	Sarı ve bulanık	Düşük	Kötü	5000	10-50	
Kronik Artrit	Normal Yüksek	Sarı ve bulanık	Düşük	Zayıf	15000-20000	75	
SLE	Düşük	Sarı ve Berrak	Normal	Normal	5000	10	LE hücreleri
Reaktif Artrit	Yüksek	Sarı ve Opak	Düşük	Zayıf	20000	80	
Piyojenik TBC artrit	Normal Yüksek	Sarı-beyaz ve Bulanık	Düşük	Zayıf	25000	50-60	Gram boyamada bakteri
Septik Artrit	Yüksek	Seroanjinoz ve bulanık	Düşük	Zayıf	50000-300000	>75	Düşük glükoz, bakteri

2.1.9. Radyografik Bulgular

Mukayeseli grafiler fraktür, avasküler nekroz, periostit, osteomyelit, kemik iliği genişlemesi, eklem erozyonlarının değerlendirilmesi, kemik neoplazileri ve kemik displazilerinin dışlanması yardımcı olmaktadır.

1.Erken Rayografik Değişiklikler

İnflamasyonu gösteren bulgular: Periartriküler yumuşak doku ödemi, intraartiküler sıvı artışı, sinovyal hipertrofiye bağlı eklem aralığında genişleme, eklem etrafı osteoporoz, periostit erken dönem bulgularıdır.

2.Geç Radyografik Değişiklikler

Erozyonlar, eklem aralığında daralma, subluksasyon, ankiloz geç dönem radyografik değişikliklerdir. Ankiloz erişkinlerden daha sık görülüp karpal, tarsal, servikal eklemlerde daha çok görülmektedir. Subluksasyon kalça, bilek, omuz ekleminde görülebilir. Uzun süre steroid tedavisi sonrası femur başı aseptik nekrozu gelişebilir. Osteoporoza bağlı özellikle femur suprakondiler kırıkları olabilir. Karakteristik geç radyolojik bulgular ellerde ve C2-3 vertebralarda görülür. Küçük çocuklarda kırıkta harabiyeti seçilemeyebilir.

3.Ultrasonografi(USG)

Günümüzde çocuk romatoloji kliniklerinde yaygın olarak tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kılavuz eşliğinde aspirasyon ve intraartiküler enjeksiyon da yapılabilir. Aktif sinoviti iyi gösterir. Power doppler özelliği aktivasyon değerlendirilmesinde önemlidir(53)(54). Ucuz, non-invaziv ve hızlı uygulanabilirliği avantajlarıdır.

4.Bilgisayalı tomografi (BT)

Jüvenil idiyopatik artritte tanısal amaçlı kullanılmamaktadır. Kemik lezyonlarının ayırıcı tanısı için seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır.

5. Manyetik rezonans görüntülenme (MRG)

Çocuklarda kırıkta kaybını en doğru şekilde gösteren yöntem olup, erken eklem değişikliklerini, hastalığın şiddetini, yaygınlığını, ilaçların etkinliğini belirlemede daha duyarlıdır. Üç boyutlu incelemede kırıkta hacmi, kemik ödemi, erken kemik erozyonu kolay görüntülenebilmektedir. Özellikle diğer sebeplerin dışlanması bu yöntem alternatiftir. Sakroiliak eklemlerdeki MRG bulguları arasında iliak ve sakral kemiklerde kemik iliği ödemi, erozyonlar, periartriküler yağ birikiminde kronik değişiklikler, skleroz ve yeni kemik oluşumu yer alır.

2.1.13. Prognoz

Kullanıma giren yeni biyolojik ajanlar, erken agresif tedavi ve steroidlerin erken eklem içi uygulaması, JİA'nın prognozunda belirgin bir iyileşmeye yol açmıştır. Bu nedenle erken, etkili tedavinin remisyon şansını büyük ölçüde artırabileceği bir "fırsat penceresi" olduğu düşünülmektedir(12). Çağdaş tedavilerle tedavi edilen JİA'lı çocukların çoğu, teşhisten sonraki 2 yıl içinde inaktif hastalığa ulaşır ve bir çoğu tedaviyi bırakabilir. Poliartritli çocuklar dışında tanıdan sonraki 5 yıl içinde remisyona ulaşma olasılığı yaklaşık %50'dir(55). Oligoartiküler ve pJİA'lı ve remisyondan 2 yıl önce tedaviyi kesen çocukların hastalık reaktivasyon ihtimali daha yüksektir(56). 1999-2019 yılları arası literatür taramasında genel olarak veriler, ilaçları, özellikle biyolojik ilaçları durdurduktan sonra alevlenmelerin yaygın olduğunu göstermektedir (57).

Jüvenil idiyopatik artritte kötü prognostik kriterleri genel olarak sıralarsak, sJİA'da 6 aydan fazla süren aktif süreç, kız cinsiyet, poliaritiküler başlangıç tip, yayılan oligoartiküler tip, RF-pozitifliği, hastalığın 5-7 yaş öncesi başlanması, persistant sabah tutukluluğu, tenosinovit, el ve ayakların küçük eklemlerinde erken tutulum, erken dönemde saptanmış ilerleyici radyolojik değişiklikler, yüksek immunoglobulin seviyeleri, kliniğe uymayan süregelen AFR yüksekliği, hastalığın başlangıcında tutulan eklem sayısının fazla olması, simmetrik eklem tutulumu, aktif hastalığın beş yıldan uzun sürmesi, trombositozun 6 aylık hastalık sürecinde devam etmesi, ANA pozitifliğini gösterebiliriz(58).

Jüvenil idiyopatik artritte komplikasyonlarını içeren sekel skorlaması ilk kez 2005'te bir İtalyan çalışmada kullanılmıştır(59). İlk önce lezyonla ilişkili olan ve en az 6 ay süren eklem hasarı, deformite ve kontraktür olarak kabul edilmiştir. Her bir eklem için en ağır lezyon seçilmiş, farklı eklemlerde farklı sekel türü görülmüştür. Bunlar aşağıda tarif edilmiştir:

Temporomandibüler eklem tutulumu: Mikrognati, yüz asimetrisi, dişlerde dizilim bozukluğu,

Servikal vertebra tutulumu: Disklerde subluksasyon, medüller kompresyon, cerrahi füzyon,

Omuz eklem tutulumu: Eksternal rotasyon, abduksiyon kısıtlılığı, ankiloz ve protez,

Dirsek ekleminde: Ekstansiyon ve fleksiyon kısıtlılığı, ankiloz ve protez,

Bileklerde: Ekstansiyon ve fleksiyon kısıtlılığı, volar subluksasyon, ulnar ve radial deviasyon,

Metakarpofalangeal eklemlerde: Fleksiyon kontraktürü, ulnar-radial deviasyon, subluksasyon, ankiloz ve protez,

Proksimal interfalangeal eklemlerde: Fleksiyon kontraktürü, kuğu boynu ve ya butonier deformitesi,

Kalça ekleminde: İnternal rotasyon kısıtlılığı, ankiloz, protez,

Diz ekleminde: Valgus deformitesi, fleksiyon kontraktürü, protez,

Topukda: Valgus deformitesi, ankiloz, artrodez, protez,

Metatarsofalangeal eklemlerde: Deformite,artroplasti görülebilir.

Ekstraartiküler hasar; hastalık aktivitesi ve tedavisi sonucu oluşan, son 6 ayda devam eden anatomik, fizyolojik, patolojik, fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler de göz(katarakt, glokom, üveit komplikasyonu olan görme kaybı), kas-iskelet(ağır kas atrofisi, kırık ve vertebra kollapsı ile birlikte osteoporoz, avasküler nekroz, ekstremitte uzunluk farkı), cilt(stria rubrae-steroid toksisitesinden kaynaklı yaygın kutanöz mor çizgiler, enjeksiyon yerinde skar), endokrin(büyüme geriliği) sistemini kapsamaktadır.

Skorlama 36 eklemde mevcut sekelleri maximum 2 puan üzerinden değerlendirmekle toplam 72 puanlık artiküler hasar bölümünden ve 5 sistem üzerinden toplam 17 puan olmakla ekstraartiküler hasar bölümünden oluşmaktadır. Ekstraartiküler puanlamada görme fonksiyonu toplam 3 puanla(katarakt:1, oküler cerrahi:2, kanıtlanmış körlük:3), diğer sistemlerin etkilenmesi 1 puanla değerlendirilmektedir(Ek4).

AMAÇ: Bizde bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen hastaların sekel durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

3. HASTA SEÇİMİ ve METOT

Çalışmamıza ILAR kriterlerine uyan 18 yaş altı ve en az 2 yıldır takip edilen, 127 kız ve 75 erkek, toplam 202 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları incelenirken geriye dönük araştırma için detaylı kılavuzlar hazırlandı(Ek 5).

Çocukların dosya ve bilgisayar sisteminde tıbbi kayıtları üzerinden bilgiler not edildi. JİA tanı bilgileri, alt grup, antropometrik veriler, tutulan eklemler, eklem sayısı, yeri, sistemik bulgular, üveit varlığı, komorbid hastalık bilgileri, aile hikayesi kaydedildi. Komorbid hastalık terimi altında JİA ile doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalık kabul edildi. Başvuru laboratuvar verileri her JİA alt tipi için toplandı. TKS, CRP, ESH, Ferritin, ANA, HLA-B27, RF, Anti-CCP kaydedildi. Hastaların takip süresince yıllık atak sayıları, NSAİİ kullanma ihtiyacı, steroid dozu(mg/kg/yıl), İAS uygulama sayısı, üveit atağı, HB, WBC, PLT, ESH, CRP değerlerinin ortalamaları hesaplandı. Hastaların kullandıkları tedaviler ve süreleri kaydedildi. Komorbid hastalıklar, tanı yaşları, takip süreleri ve tedavileri kaydedildi. Hastaların son muayenelerinde aktivite skorları oJİA ve pJİA için JADAS, ERA'lı hastalar için JSpADAS, sJİA'lı hastalar için sJADAS ile belirlendi. Hastaların tümünün hayat kalite ölçekleri CHAQ skoru ile değerlendirildi(Tablo11). Son muayenelerinde antropometrik verileri, parsiyel hasarlı, ankilozlu, protezli eklem sayıları tespit edildi. Son üç veri ile JADI-A skorları hesaplandı. Ekstraartiküler hasar skorlaması için göz muayeneleri değerlendirildi. Katarakt, görme kaybı, cerrahi uygulama, ve körlük kaydedildi. Kütanöz değerlendirmede stria, intraartiküler enjeksiyon sonrası cilt atrofisi değerlendirildi. Endokrin bulgular olarak boy kısalığı, gecikmiş puberte, diyabet

gelişimi kaydedildi. Kas iskelet sistemi ile ilgili olarak kas atrofisi, vertebralarda kırık, kısa ekstremiteler, avasküler nekroz, ve amiloidoz skorlama için kaydedildi. JADI-E içinde yer almayan malnütrisyon, obezite, hirsutizm, adrenal supresyon, osteoporoz, ve MAS gelişimi kaydedildi. Çalışma protokolü EÜTF Yerel Etik Kurul'una takdim edildi ve 2020/104 protokol numarası ile 12.02.2020 tarihinde kabul gördü. Hasta ve velilerine çalışma hakkında bilgi verildi, Fakülte Etik Kurulu tarafından oluşturulan standartlara uygun "Gönüllü ve Hasta Bilgilendirme Formu" imzalatılıp onayları alındı.

İstatistikî yöntem : Veriler IBM SPSS Statistics 22.0(IBM Corp. Armonk, New York, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov Normallik testi ve Q-Q grafikleri ile bakıldı. Sonuçlar median(min-maks) ve çeyreklik(IQR) olarak verildi. Gruplar arası değişkenlerin değerlendirmesinde kategorik veriler ki-kare testi ile, sürekli veriler ise normal dağılıma uyanlar tekyönlü varyans analizi ANOVA, normal dağılıma uymayanlar Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. JADI-A ve JADI-E skorunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Risk kat sayısı ve %95 güven aralığı verildi, p değeri <0,05 olarak kabul edildi. Anlamlı çıkan sürekli verilerin kesim noktası, eğri altı alan, duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Çalışmaya hastalık süresi iki yıl üzerinde olan ve halen takipli 202 hasta alındı. Hastaların 127'si(%62,6) kız, 75'i(%36,9) erkek idi. Ortalama yaşları 13 yıl(IQR:11-16), tanı yaşları ise 7(IQR:4-10) yıl idi. Ortalama takip süresi 5(IQR:4-8) yıldır. Toplam 92(%45,3) hastada komorbid hastalık mevcuttu. En fazla görülen komorbid hastalık FMF'ti(44:%47). Hastalardan tek komorbid hastalığı olanların tanı yaşı ortalaması 8(IQR:4-11), takip süresi 5(IQR:2-9) yıl idi. Toplam 54(%26,6) hastanın ailesinde romatolojik hastalık öyküsü mevcuttu. Hastalık alt grupları arasında demografik veriler açısından istatistiksel fark yoktu($p>0.05$)(Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Demografik Verileri

JİA alt tipi	Toplam(n,%,202,100)	Sistemik(n:17,8,41)	Oligo(n:82,40,59)	Poli(n:41,20,29)	ERA(n:54,26,73)	Psöriyatik(n:5,2,47)	Undiferansiye(n:3,1,48)	P
Yaş(median/IQR) yıl	13(11-16)	13(12-14,5)	12(10-15)	12(10-15)	15(13-17)	16(13-17)	16(12-16)	0,214
Tanı Yaşı(median/IQR) yıl	7(4-10)	8(3,5-10)	6(3-9)	6(2-9,5)	9,5(7,75-11)	12(6-13)	10(9-10)	0,207
Cinsiyet(K/E) %	127/75 (62,6/36,9)	12/5 (70,6/29,4)	47/35 (57,3/42,7)	31/10 (75,6/24,4)	30/24 (55,6/44,4)	4/1 (80/20)	3/0 (100)	0,149
Takip süresi(median/IQR) yıl	5(4-8)	6(3-8)	6(4-7)	5(3-8)	5(3-7)	4(4-7,5)	6(3-6)	0,995
Komorbit hastalık,hasta sayısı:n(%) 1 hastalık 2hastalık 3 hastalık	92(45,3) 62 23 7	9(52,9) 3 5 1	37(45,1) 27 8 2	16(39) 13 3 0	27(50) 16 7 4	1(20) 1 0 0	2(66,7) 2 0 0	0,501
Komorbit hastalık tanı yaşı (median/IQR) 1. Komorbit hastalık 2. Komorbit hastalık 3. Komorbit hastalık	8(3,75-11) 8(4-14) 9(2-10)	8(7-12) 7(5-12) 10(10-10)	8(2-10) 8(7-9,75) 5,5(1-5,5)	6(2-12) 4(1-4) 0	9(5-11) 10(2--16) 6(2.25-13,5)	15(15-15)	8,5(8-8,5)	0,140
Komorbit hastalık takip süresi(median/IQR) 1. Komorbit hastalık 2. Komorbit hastalık 3. Komorbit hastalık	5(2-9) 4(1-8) 4(2-11)	2(1-6,5) 5(1,5-6,5) 4(4-4)	5(2-10) 4(1,25-6) 7,5(3-7,5)	3(2-7) 1(0-1)	5(3-9) 4(1-11) 5,5(1.25-10,5)	2(2-2)	5,5(3-5,5)	0,406
Ailede romatolojik hastalık, n(%)	54(26,6)	2(11,8)	20(24,4)	8(19,5)	19(35,2)	3(60)	2(66,7)	0,063

4.2. Hastaların İlk Tanı Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Hastaların tanı anında vücut ağırlığı SDS ortalama -0,19(IQR:-0,80-0,50), boy SDS -0,07(IQR:-1,10-0,40) olarak tespit edildi. Tanı anında tutulan ortalama eklem sayısı 2(IQR:1-4) idi. İlk yıl içerisinde üveit gelişen hastalar sırasıyla oligo, poli ve ERA alt gruplarına eşlik ediyordu. Laboratuvar parametrelerinden median HB 11,9(IQR:10,8-13)gr/dl, WBC:9170 (IQR:7290-11835)/mm³, PLT:377000(IQR:301000-448600)/mm³ idi. Hemogloblin sJİA alt grubunda oJİA'ya göre daha düşük(p:0,017), beyaz küre sJİA grubunda oJİA, pJİA ve ERA gruplarına göre daha yüksek(p:0,005) tespit edildi. Sedimentasyon değeri median 27(IQR:8,5-55)mm/h, CRP 11,3(IQR:3,3-46,2)mg/L tespit edildi. Sedimentasyon değeri sJİA grubunda oJİA ve ERA grubuna göre daha yüksekti(p:0,000). C-reaktif protein değeri ise sJİA grubunda oJİA, pJİA ve ERA grubuna göre yüksekti(p:0,000). Antinükleer antikor testi 96(%47,3) hastada bakılmıştı ve 90 hastada(%44,3) pozitif olarak tespit edildi. HLA-B27 92(%45,3) hastada bakılmıştı ve 30(%14,8) hastada pozitiflik tespit edildi. Romatoid faktör 83(%40,9) hastada bakılmış ve 4(%2) hastada pozitiflik tespit edilmişti. Anti-CCP ise 18(%8,9) hastada bakılmış, 1 hastada(%0,5) pozitiflik tespit edilmişti(Tablo19).

Tablo 19. İlk Tanı Klinik Ve Laboratuvar Değerlendirme

Parametre	Toplam	Sistemik	Oligo	Poli	ERA	Psöriyatik	Undiferansiye	P
VA SDS (Median/IQR)	-0,19(-0,80-0,50)	0,40(-0,40-+1)	-0,30(-0,80-+0,10)	-0,20(-1,09-+0,70)	-0,02(-0,82-+1)	0,70(-0,43-+1,80)	-0,30(-0,51-(-0,30)	0,165
Boy SDS (Median/IQR)	-0,07(-1,10-0,40)	0(-0,76-+0,64)	-0,40(-1,20-+0,20)	0(-0,50-+0,70)	0(-0,81-+0,82)	-0,60(-1,17-+1,25)	-0,30(-0,42-(-0,30)	0,208
Eklem sayısı (Median/IQR)	2(1-4)	2(0,5-3)	2(1-2)	6(4,5-8)	2(1-3,25)	4(2-5)	6(2-6)	
Üveit (1.yılda)+/-		0	8/72(%10)	5/36(%12,2)	2/39(%4,9)	0	0	
Hb (gr/dl) (Median/IQR)	11,90(10,8-13)	10,4(9,7-11,95)^a	12,3(11,4-13)^a	11,4(10,4-12)	12(11,2-13,2)	12(10,5-12)	12,9(12,9-12,9)	0,017
WBC/mm ³ (Median/IQR)	9170(7290-11835)	15712(9605-19905)^{a,b,c}	9320(7312-11490)^a	8874(7022-12135)^b	8865(6947-10492)^c	10625(8650-10625)	7570(6840-7570)	0,005
PLT/mm ³ (Median/IQR)	377000(301000-448600)	469000(298000-750000)	340000(293000-480000)	410000(317625-553250)	375000(302000-420000)	395000(275000-395000)	309000(300000-309000)	0,283
Sedim(mm/h) (Median/IQR)	27(8,5-55)	65(33,5-103)^{a,b}	19(5,5-37)^a	44(16,2-74,7)	22(7-45)^b	35(4-35)	4(3-4)	0,000
CRP(mg/L) (Median/IQR)	11,3(3,3-46,2)	104(19-148)^{a,b,c}	5,4(3,1-21)^a	25,9(5,5-52,6)^b	7,35(3,17-31,2)^c	3(1-3)	3,4(2,1-3,4)	0,000
Ferritin(mg/dl) (Median/IQR)	239,5(39,82-2867)	401(71-3929)	NA	NA	NA	NA		
ANA(+/-) %	90/96 (44,3/47,3)	2/12 (11,8/70,6)	45/34 (54,9/41,5)	24/15 (58,5/36,6)	17/30 (31,5/55,6)	1/3 (20/60)	1/2 (33,3/66,7)	
HLA-B27(+/-) %	30/92 (14,8/45,3)	1/2 (5,9/11,8)	2/43 (2,4/52,4)	2/15 (4,9/36,6)	23/27 (42,6/50)	2/2 (40/40)	/0	
RF(+/-) %	4/83 (2/40,9)	0/3 (-/17,6)	NA	2/33 (4,9/80,5)	0/17 (0/31,5)	0/1 (0/20)	NA	
Anti-CCP(+/-) %	1/18 0,5/8,9	0/1 (-/5,9)	NA	1/9 %2,4/24,4	0/2	NA	NA	

% ler tetkikin yapıldığı hasta sayılarına göre verilmiştir.a,b,c: Aynı harfli gruplar arasında fark mevcuttur.

4.3. Hastaların Takiplerindeki Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Yıllık atak sayısı median 1(IQR:0,50-1,76) olarak tespit edildi. Poli JİA grubundaki hastalar sJİA, oJİA ve ERA alt grubundaki hastalara göre daha fazla yıllık atak sayısına sahipti(p:0,000). Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç ihtiyacı median 0,21(IQR:0,14-0,33) idi. Yıllık steroid ihtiyacı 0,92(IQR:0-5,94) mg/kg/yıl olarak hesaplandı. Sistemik JİA grubundaki hastalarda diğer tüm alt gruplara göre daha fazla steroid ihtiyacı olmuştu(p:0,000). İntraartiküler steroid enjeksiyonu yıllık 0(IQR:0-0,4) olarak hesaplandı. Toplam üveit atağı 55 idi. Median yıllık HB değeri 12,8(IQR:12,2-13,47) gr/dl idi. Median yıllık WBC 7845(IQR:7035-8990)/mm³ idi. Sistemik JİA grubunda oJİA, pJİA ve ERA alt gruplarına göre daha yüksek WBC değeri mevcuttu(p:0,000). Trombosit değerleri yıllık median 332625(IQR: 289927-381622) idi. Yıllık ESH median 11,81(IQR:6,46-20,8) mm/h olarak hesaplandı. Sistemik JİA alt grubunda oJİA, pJİA ve ERA alt gruplarına göre daha yüksekti(p:0,000). Ortalama CRP değeri yıllık 4,72(IQR:2,50-8,73) olarak hesaplandı. Sistemik JİA alt grubunda diğer tüm gruplara göre daha yüksekti (p<0,000) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların Takiplerindeki Klinik Ve Laboratuvar Özellikler

JİA alt tipi	Toplam	Sistemik	Oligo	Poli	ERA	Psöriyatik	Undiferansiye	p
Yıllık atak sayısı (kez/yıl) (Median/IQR)	1(0,50-1,76)	1(0,50-0,75) ^a	0,77(0,50-1,21) ^b	2,33(1,25-4,37) ^{a,b,c}	1(0,40-1,80) ^c	1,40(0,87-2,12)	0,85(0,33-0,85)	0,000
NSAI ihtiyacı (kez/yıl) (Median/IQR)	0,21(0,14-0,33)	0,09(0-0,33)	0,25(0,16-0,28)	0,20(0,10-0,33)	0,25(0,19-0,33)	0,25(0,10-0,25)	0,16(0-0,16)	0,107
Steroid ihtiyacı (mg/kg/yıl) (Median/IQR)	0,92(0-5,94)	22,15 (5,8071,81) ^{a,b,c,d,e}	0(0-4,50) ^a	5,58 (0,56-14,83) ^b	0(0-1,44) ^c	0(0-6,37) ^d	0 ^e	0,000
İAS uygulama (kez/yıl) (Median/IQR)	0(0-0,4)	0(0-0,08)	0,28(0-0,50) ^a	0(0-0,30)	0(0) ^a	0(0-0,37)	0	0,000
Üveit atağı (kez)	55	1	34	15	5	0	0	0,299
Hb/yıl (Median/IQR)	12,8 (12,20-13,47)	12,64 (11,98-13,05)	12,8 (12,28-13,61)	12,51(11,9-13,2)	13(12,17-13,56)	12,85 (12,65-13,71)	13,5(12,7-13,5)	0,167
WBC/yıl (Median/IQR)	7845 (7035-8990)	9454 (8543-11073) ^{a,b,c}	7846 (7067-8938) ^a	7878 (6969-9219) ^b	7447 (6870-8377) ^c	7200 (6481-8350)	7696 (7069-7696)	0,000
PLT/yıl (Median/IQR)	332625(289927-381622)	367910(289040-402875)	317750(278105-378975)	338000(303000-376995)	335400(291750-376830)	329750(266955-422250)	268000(250000-268000)	0,566
ESH/yıl (Median/IQR)	11,81(6,46-20,8)	25 (18,30-40,15) ^{a,b,c}	9,54 (5,45-17,21) ^a	14,40 (9,57-23,60) ^b	11,98 (6,93-19,70) ^c	11,3(7,25-32,95)	8,2(5,6-8,2)	0,000
CRP/yıl (Median/IQR)	4,72(2,50-8,73)	11,92 (8,38-35,09) ^{a,b,c,d}	3,70(1,99-5,42) ^a	6,6(3,16-9,96) ^b	5(2,82-8,55) ^c	2,85(1,11-4,45) ^d	2,13(1,51-2,13)	0,000
Ferritin/yıl (Median/IQR)		71,90 (37,82-1392)						

a,b,c: Aynı harfli gruplar arasında fark mevcuttur.

IQR: Intequartile range

4.4. Hastalara Kullanılan Biyolojik ve Biyolojik Olmayan DMARD'lar

Hastalarımızın 185(%91,1)'ine biyolojik olmayan DMARD tedavisi uygulandı. DMARD'lar içerisinde MTX büyük bölümü oluşturunuyordu. MTX kullanım süresi ortalama 36(IQR:22-58) ay idi. Biyolojik tedavi kullanan hasta sayısı 98 (%48,3) idi. Biyolojik kullanımı en yüksek PsA (%60) ve pJIA (%63,4) alt grupları içerisinde idi. Kullanılan biyolojik ilaçların büyük bölümünü TNF- α blokörleri oluşturunuyordu. Etanercept kullanımı 58 kez, kullanım süresi median 32(IQR:23-48) ay idi. Adalimumab kullanımı 32 kez, ortalama süre ise 21(IQR:11-33,75) ay olarak hesaplandı. Diğer ilaçlar ve alt gruplara göre kullanım oranları ve süreleri Tablo21'de verilmiştir.

Tablo 21. Biyolojik ve Biyolojik Olmayan DMARD'lar

	Toplam	Sistemik	Oligo	Poli	ERA	Psöriyatik	Undiferansiye
DMARD(n,%)	185/17(91,1/8,4)	14/3(82,4/17,6)	74/8(90,2/9,8)	41(100)	48/6(88,9/11,1)	5(100)	3(100)
Metotreksat(n/%)	180(100)	13(7,22)	75(41,66)	41(22,77)	43(23,88)	5(2,77)	3(1,66)
Metotreksat süre Median(IQR) ay	36(22,25-58)	35(19,5-63)	39(22-58)	56(32,5-72)	27(18-40)	36(20-46,5)	6(4-6)
Salazoprin(n/%)	43(100)	1(2,32)	13(30,23)	5(11,62)	20(46,51)	3(13)	1(2,32)
Salazoprin süre Median(IQR) ay	11(6-20)	4	16(8,5-36)	6(2,5-11,5)	11(5,2-23,5)	36(20-46)	12
Leflunomid(n/%)	11(100)	1(9)	3(27,27)	3(27,27)	3(27,27)	0	1(9)
Leflunomid süre Median(IQR) ay	20(8-36)	4	20(14-20)	36(5-36)	12(8-12)	-	36
HQ(n)	1	0	0	1	0	0	0
HQ süre Median(IQR) ay	13	-	-	13	-	-	-
Azotiyoprin(n)	1	0	1	0	0	0	0
Azotiyoprin süre Median(IQR) ay	24	-	24	-	-	-	-
Siklosporin(n)	3	3	0	0	0	0	0
Siklosporin süre Median(IQR) ay	36(11-36)	36(11-36)	-	-	-	-	-
Biyolojik(n/%)	98(48,3)	8(4,1)	37(45,1)	26(63,4)	23(42,6)	3(60)	1(33,3)
ETA(n/%)	58(100)	3(5,17)	19(32,75)	20(34,48)	14(24,13)	2(3,44)	0
ETA süre Median(IQR) ay	32,5(23,75-48)	33(5-33)	30(20-48)	34,5(27-57,5)	34,5(27,5-47)	15,5(15-15,5)	-
ADA(n/%)	32(100)	1(3,12)	13(40,62)	11(34,37)	6(18,75)	1(3,12)	0
ADA süre Median(IQR) ay	21,5(11-33,75)	4	33(18,5-38)	15(11-25)	15(4-46)	12	-
IFX(n)	6	0	3	2	1	0	0
IFX süre Median(IQR) ay	23,5(6,5-40,5)		29(18-29)	6(5-6)	38	-	-
TOC(n)	14	5	3	6	0	0	0
TOC süre Median(IQR) ay	17(5,75-37,25)	18(10-50,5)	15(5-15)	19(5-41,5)	-	-	-
Anakinra(n)	2	1	1	0	0	0	0
Anakinra süre Median(IQR) ay	14(6-14)	22	6	-	-	-	-
CAN(n)	6	4	2	0	0	0	0
CAN süre Median(IQR) ay	10(4-16,75)	5,5(2-12)	17,5(16-17,5)	-	-	-	-
Abatecept(n)	1	1	0	0	0	0	0
Abatecept süre Median(IQR) ay	36	36	-	-	-	-	-

4.5. Komorbid Hastalıklar ve Verilen Tedaviler

Komorbid hastalıklar incelendiğinde en fazla FMF birlikteliği görülmüş olup ikinci sırada Behçet hastalığı, atopik dermatit, İBH, Epilepsi yer almakta idi. Jüvenil idiyopatik artritis tedavisine ek olarak bu hastalıklarla ilgili kullanılan ilaçlar arasında Kolşisin ilk sırayı almakta idi (Tablo 22).

Tablo 22. Komorbid Hastalıklar ve Verilen Tedaviler

	Toplam	Sistemik	Oligo	Poli	ERA	Psöriyatik	UD	Tedavi
Ailevi Akdeniz Ateşi	44	4	14	4	20		2	Kolşisin
Behçet Hastalığı	4		2		2			Kolşisin
Hashimoto Troiditi	2		1		1			L-troksin
Puberte prekoks	2		1		1			Medroksiprogesteron
Konjenital Hipotroidi	2			1	1			L-troksin
Diabetes mellitus	1			1				İnsülin
Metabolik sendrom	1				1			
Ailevi boy kısalığı	2		1	1				
Konjenital adrenal hiperplazi	1		1					Hidrokortizon
Turner sendromu	1		1					
Nefrolitiasis	1				1			
Veziköüretal reflü	2			1	1			Operasyon
Enüresis Nokturna	3	1		1	1			
Proteinüri	3		3					Enalapril
Hipertansiyon	3	1	1		1			Enalapril
Epilepsi	4			2	1	1		Luminaletten, VPA, levetirasetam
Bening paroksizmal vertigo	1	1						Karbamazepin
Nörokutanöz hastalık	1		1					
Sringomyeli	1			1				
Depresyon	1				1			SSRI
Uyum bozukluğu – Otizm	3		2		1			Risperidon, setralin
Migren	2		1	1				Flunarizin
Tüberküloz	3	1		1	1			INH
Granüloma anulare	1	1						
Atopik dermatit	4	2	2					
Allerjik konjoktivit	1		1					
Astım	1		1					Fliksotide
Digeorge sendromu	1		1					Flukanazol, TMP/SMX
Kombine immün yetmezlik	1		1					IVIG
Disgamaglobulinemi	1		1					IVIG
Castleman sendromu	1			1				
Hipereoznofilik sendrom	1		1					Steroid
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	4		1	1	2			Mesalazin
GÖR	2		2					H2 bloker, PPI
Skolyoz	2	1	1					Korse
Biküspit aortik valv	1			1				Takip

4.6. Hastalık Değerlendirme Skorları ve Jadı Skorlarının Değerlendirilmesi

Hastaların son muayenelerinde JADAS skoru oJİA, pJİA,PsA gruplarında median 0 idi. ERA grubu için JSpADA skoru median 0, sJİA için sJADAS skoru 0 idi. CHAQ skorları da tüm gruplarda median 0 olarak hesaplandı.

Çalışmamızın en önemli kısmı hastalarımızın JADI indeksinin değerlendirilmesidir. JADI-A skoru median 0(min-maks:0-24) olarak değerlendirildi. Parsiyel hasarlı eklem sayısı 65 idi. Juvenil idiyopatik artrit alt grupları içerisinde en fazla hasarlı eklem pJİA alt grubunda idi(39 eklem,%60). Ankilozlu eklem sayısı 22 idi. Alt gruplar içerisinde ise oJİA alt grubunda en fazla ankilozlu eklem bulunmaktaydı(9 eklem,%40,9).

JADI-E indexinde göz tutulumu toplam 10(%4,9), parsiyel görme kaybı 6(%2,9),cerrahi uygulama 5(%2,5) hastada mevcuttu. Katarakt ve görme kaybı sJİA alt grubunda en yüksekti(%17,6, %5,9). Kütanöz bulgulardan 8(%3,9) hastada stria rubrae, 2(%1) hastada intraartiküler enjeksiyona sekonder skar atrofisi vardı. Endokrin bozukluklardan 20 (%9,8) hastada boy kısalığı, 2(%1) hastada gecikmiş puberte, 1(%0,5) hastada sekonder DM gözlemlendi. Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarından 5(%2,5) hastada vertebra kırığı, 4(%2) hastada ekstremiteler uzunluk farkı, 5(%2,5) hastada avasküler nekroz, 3(%1,5) hastada amiloidoz (FMF-e sekonder) tespit edildi.

JADI skorlamasında yer almayan malnütrisyon, obezite, hirsutizm, adrenal supresyon, osteoporoz, ve MAS gelişimi de değerlendirildi. Yirmi (%9,8) hastada malnütrisyon, 12(%5,9) hastada obezite, 3(%1,5) hastada hirsutizm, 14(%6,9) hastada geçici adrenal supresyon, 8(%3,9) hastada osteoparoz, 7(%3,4) hastada ise MAS geliştiği tespit edildi. Tüm sekeller ve alt gruplara göre dağılımı Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Hastalık Değerlendirme Skorları Ve JADI Skorlarının Değerlendirilmesi

JİA alt tipi	Toplam (n/202/100)	Sistemik (17/ 8,41)	Oligo (n:82/ 40,59)	Poli (n:42/ 20,29)	ERA (n:55/ 26,73)	Psöriyatik (n:5/ 2,47)	Undiferansiye (n:3/ 1,48)
JADAS median(min- max)		U	0(0-29)	0(0-21)	U	0	0
JSpADAS median(min- max)	U	U	U	U	0(0-9)	U	U
sJADAS median(min- max)	U	0(0-21)	U	U	U	U	U
CHAQ median(min- max)	0(0-1,30)	0(0-1,25)	0(0-1,25)	0(0-1,3)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)
JADI-A median(min- maks)	0(0-24)	0(0-14)	0(0-5)	0(0-24)	0(0-4)	0(0-1)	0(0-0)
Parsiyel Hasarlı Eklem sayısı (n/%)	65(100)	17(26,15)	5(7,69)	39(60)	7(10,76)	1(1,53)	0
Ankilozlu eklem sayısı(n/%)	22(100)	2(9,09)	9(40,90)	8(36,36)	3(13,63)	0	0
Protez	1(0,5)	0	0	1(2,4)	0	0	0
JADI-E median(min- maks)	0(0-4)	0(0-2)	0(0-3)	0(0-4)	0(0-1)	0	0
GÖZ							
Katarakt	10(4,9)	3(17,6)	4(4,9)	1(2,4)	2(3,6)	0	0
Görme Kaybı	6(2,9)	1(5,9)	4(4,9)	0	1(1,8)	0	0
Cerrahi	5(2,5)	0	3(3,7)	1(2,4)	1(1,8)	0	0
Körlük	0	0	0	0	0	0	
KUTANÖZ							
Stria	8(3,9)	2(11,8)	2(2,4)	3(7,1)	1(1,8)	0	0
İAS sonrası atrofi	2(1)	0	1(1,2)	1(2,4)	0	0	0
ENDOKRİN							
Boş Kısıllığı	20(9,8)	3(17,6)	7(8,5)	5(11,9)	5(9,1)	0	0
Gecikmiş Puberte	2(1)	0	1(1,2)	0	2(3,6)	0	0
Diabetes mellitus	1(0,5)	0	0	0	1(1,8)	0	0
KAS-İskelet							
Kas atrofi	0	0	0	0	0	0	0
Vertebrada Kırık	5(2,5)	0	2(2,4)	1(2,4)	2(3,6)	0	0
Kısa ekstremit	4(2)	0	2(2,4)	1(2,4)	1(1,8)	0	0
Avasküler nekroz	5(2,5)	0	2(2,4)	1(2,4)	2(3,6)	0	0
Amiloidoz	3(1,5)	0	2(2,4)	1(2,4)	0	0	0
Malnütrisyon	20(9,8)	1(5,9)	7(8,5)	4(9,5)	8(14,5)	0	0
Obesite	12(5,9)	1(5,9)	3(3,7)	3(7,1)	3(5,5)	1(2,5)	
Hirsutizm	3(1,5)	1(5,9)	0	2(4,8)	0	0	0
Adrenal Supresyon	14(6,9)	4(23,5)	2(2,4)	6(14,3)	2(3,6)	0	0
Cushingoid görünüm	12(5,9)	7(41,2)	1(1,2)	3(7,1)	1(1,8)	0	0
Osteoporoz	8(3,9)	3(17,6)	1(1,2)	2(4,8)	2(3,6)	0	0
MAS	7(3,4)	7(41,2)	0	0	0	0	0

4.7. JADI-A ve JADI-E Skoru Üzerine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Analiz önce tek değişkenli, ardından anlamlı bulunan faktörler ile çok değişkenli model oluşturularak yapıldı. Modellemede JİA alt tipi, cinsiyet, tanı yaşı, takip süresi, komorbid hastalık varlığı, komorbid hastalık süresi, ailede romatolojik hastalık hikayesi, başvurudaki tutulan eklem sayısı ve laboratuvar parametreleri, yıllık atak sayısı ve NSAİİ ihtiyacı, ortalama yıllık steroid miktarı, ortalama yıllık laboratuvar parametreleri, DMARD kullanımı ve süresi, biyolojik kullanımı ve süresi değerlendirildi. Çok değişkenli analizde JADI-A skoru üzerine yıllık atak sayısının [OR:1,759(GA:1,300-2,379), (p:0,000), ortalama yıllık ESH'nın [OR:1,072(GA:1,021-1,125),p:0,005], MTX kullanım süresinin [OR:1,029(GA:1,013-1,046,p:0,001] ve biyolojik ilaç kullanımının [OR:5,810(GA:1,296-26,054),(p:0,022) etkisi olduğu tespit edildi (Tablo 25).

Tablo 24. JADI-A Skoru Üzerine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli İndirgenmiş Model		
	OR(95%)	95% GA	P	OR(95%)	95% GA	p
JİA alt tipi	1,322	1,005-1,739	0,046	1,266	0,793-2,020	0,323
Cinsiyet	1,035	0,489-2,188	0,929			
Tanı Yaşı	0,966	0,877-1,065	0,491			
Takip süresi	1,065	0,945-1,200	0,299			
Komorbidite varlığı	0,804	0,391-1,655	0,554			
Komorbidite süresi	0,961	0,837-1,103	0,567			
Aile hikayesi	0,923	0,412-2,066	0,845			
Başvuru Hb(gr/dl)	0,802	0,635-1,013	0,064			
Başvuru WBC/mm ³	1,000	1,000-1,000	0,245			
Başvuru PLT/mm ³	1,000	1,000-1,000	0,781			
Başvuru ESH(mm/h)	1,012	1,000-1,025	0,047	0,999	0,978-1,020	0,939
Başvuru CRP(mg/L)	1,003	0,996-1,010	0,399			
Başvuru eklem sayısı	1,219	1,100-1,352	0,000	1,023	0,847-1,236	0,813
Yıllık atak sayısı	1,634	1,292-2,067	0,000	1,759	1,300-2,379	0,000
Yıllık NSAİ ihtiyacı	0,345	0,041-2,923	0,329			
Yıllık İAS ihtiyacı	1,853	0,669-5,129	0,235			
Oralama yıllık steroid miktarı (mg/kg/yıl)	1,014	0,999-1,029	0,064			
Oralama yıllık Hb(gr/dl)	0,798	0,546-1,166	0,244			
Oralama yıllık WBC/mm ³	1,000	1,000-1,000	0,404			
Oralama yıllık PLT/mm ³	1,002	0,997-1,006	0,542			
Oralama yıllık ESH(mm/h)	1,049	1,013-1,085	0,006	1,072	1,021-1,125	0,005
Oralama yıllık CRP(mg/L)	1,021	0,993-1,050	0,143			
DMARD kullanımı	0,271	0,035-2,116	0,213			
MTX süre	1,020	1,008-1,033	0,001	1,029	1,013-1,046	0,001
Biyolojik kullanımı	0,214	0,092-0,498	0,000	5,810	1,296-26,054	0,022
ETA süre	1,013	0,992-1,035	0,228			

Yukarıda bahsedilen aynı değişkenlerin JADI-E skorlaması üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise, çok değişkenli analizde; başvurudaki CRP değerinin [OR: 1,007(GA:1,000-1,014),p: 0,037], ortalama yıllık ESH değerinin [OR:1,051(GA:1,008-1,095),p:0,019] etkili olduğu tespit edildi(Tablo26).

Tablo 25. JADI-E Skoru Üzerine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli İndirgenmiş Model		
	OR(95%)	95% GA	P	OR(95%)	95% GA	P
JIA alt tipi	1,085	0,797-1,476	0,605			
Cinsiyet	1,193	0,526-2,705	0,673			
Tanı Yaşı	1,077	0,969-1,197	0,167			
Takip süresi	0,996	0,871-1,139	0,955			
Komorbidite varlığı	0,749	0,341-1,646	0,471			
Komorbidite süresi	0,865	0,728-1,027	0,097			
Aile hikayesi	2,621	0,870-7,895	0,087			
Başvuru Hb(gr/dl)	0,913	0,727-1,147	0,433			
Başvuru WBC/mm ³	1,000	1,000-1,000	0,005	1,000	1,000-1,000	0,162
Başvuru PLT/mm ³	1,000	1,000-1,000	0,788			
Başvuru ESH(mm/h)	1,018	1,005-1,031	0,006	0,995	0,974-1,017	0,667
Başvuru CRP(mg/L)	1,011	1,004-1,017	0,002	1,007	1,000-1,014	0,037
Başvuru eklem sayısı	1,036	0,926-1,160	0,534			
Yıllık atak sayısı	1,061	0,849-1,327	0,601			
Yıllık NSAI ihtiyacı	0,237	0,023-3,182	0,300			
Yıllık IAS ihtiyacı	0,712	0,195-2,601	0,608			
Oralama yıllık steroid miktarı (mg/kg/yıl)	1,023	1,007-1,038	0,005	1,008	0,988-1,029	0,421
Oralama yıllık Hb(gr/dl)	0,880	0,588-1,318	0,537			
Oralama yıllık WBC/mm ³	1,000	1,000-1,001	0,003	1,007	0,989-1,026	0,443
Oralama yıllık PLT/mm ³	1,000	0,995-1,005	0,977			
Oralama yıllık ESH(mm/h)	1,068	1,029-1,108	0,000	1,051	1,008-1,095	0,019
Oralama yıllık CRP(mg/L)	1,035	1,003-1,068	0,031	0,978	0,934-1,024	0,339
DMARD kullanımı	0,757	0,164-3,494	0,721			
MTX süre	0,999	0,984-1,013	0,838			
Biyolojik kullanımı	0,817	0,376-1,775	0,609			
ETA süre	0,992	0,962-1,024	0,633			

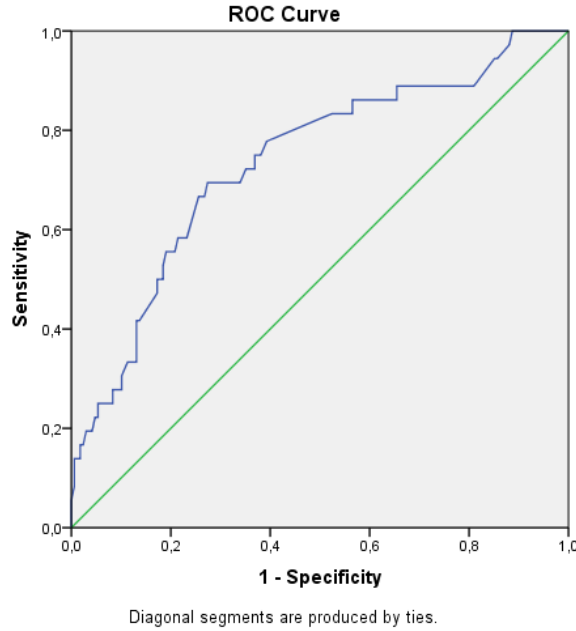
4.8. JADI-A ve JADI-E Üzerine Etkili Faktörlerin Kesim Noktalarının Tespit Edilmesi

JADI-A skoru üzerine etkisi olan yıllık atak sayısı ideal kesim noktası 1,38 olarak bulunmuştur. JADI-A skoruna anlamlı [EAA:0,734(0,641-0,828)/p:0,001] etki gücü mevcuttur (Tablo 27, figür 1). Duyarlılık %69, özgüllük %72 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 26. JADI-A ve JADI-E Üzerine Etkili Faktörlerin Kesim Noktalarının Tespit Edilmesi

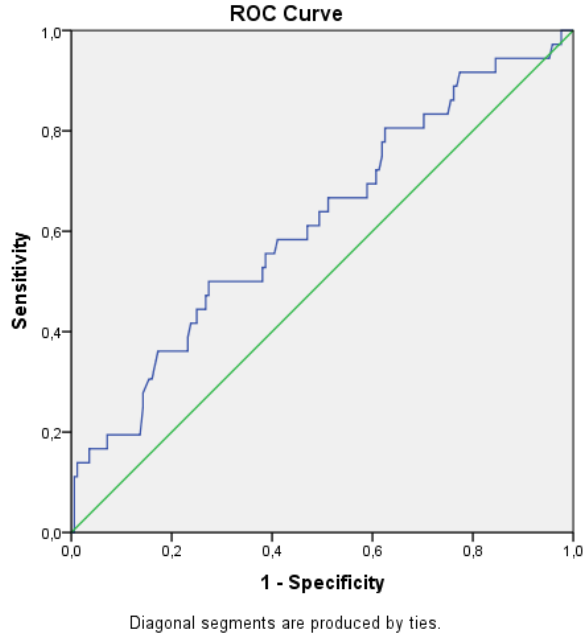
Variable	Kesim Noktası	Eğri altı alan	%95 CI	p	% Duyarlılık	% Özgüllük
JADI-A Yıllık Atak sayısı	1,38	0,734	0,641-0,828	0,001	0,694	0,726
JADI-A Ortalama yıllık ESH	14,32	0,617	0,514-0,721	0,027	0,583	0,589
JADI-E Başvuru CRP	13,25	0,662	0,541-0,782	0,009	0,577	0,566
JADI-E Ortalama yıllık ESH	15,10	0,674	0,567-0,780	0,002	0,633	0,632

Figür 1. JADI-A-Yıllık atak sayısı



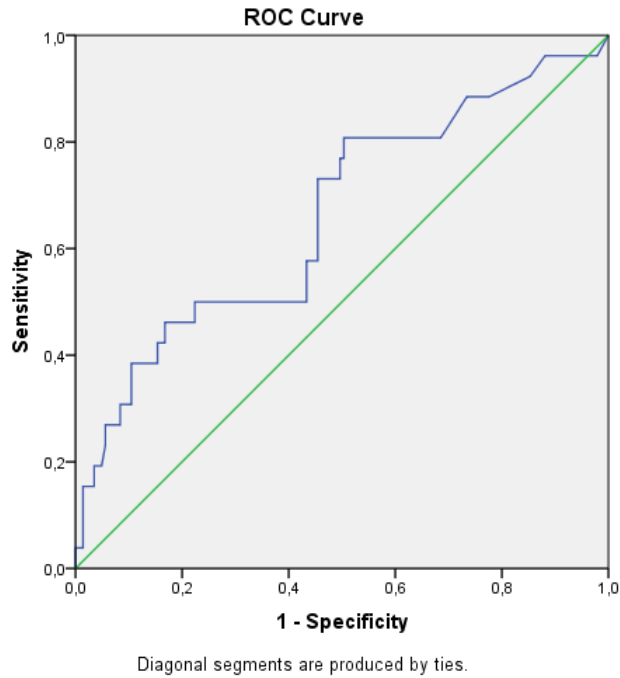
JADI-A skoru üzerine etkisi olan ortalama yıllık ESH ideal kesim noktası 14,32 olarak bulunmuştur. JADI-A skoruna anlamlı [EAA:0,617(0,514-0,7121)/p:0,027] etki gücü mevcuttur(Tablo 27, figür 2). Duyarlılık %58, özgüllük %58 olarak hesaplanmıştır.

Figür 2. JADI-A Ortalama yıllık ESH



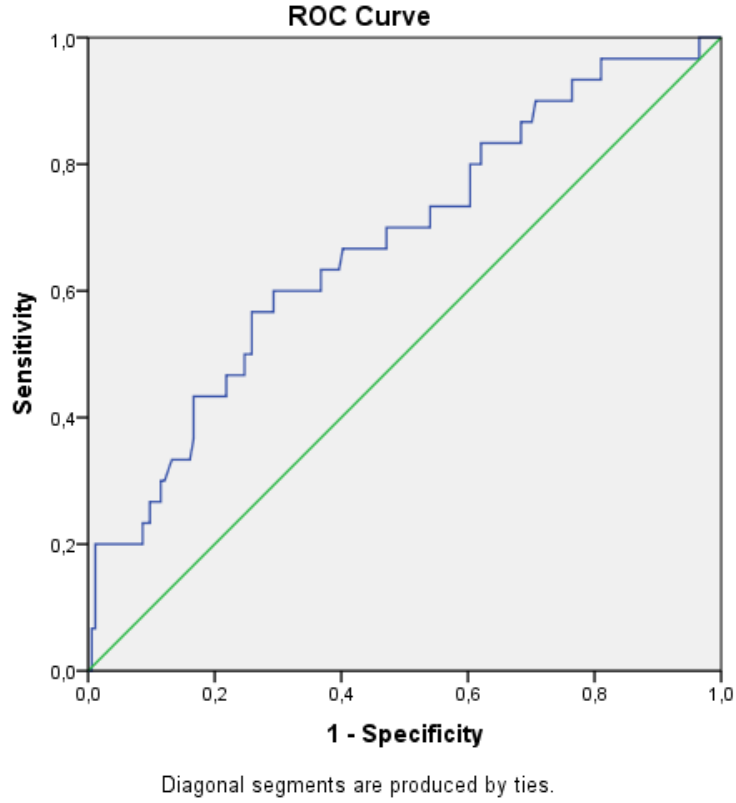
JADI-E skoru üzerine etkisi olan başvuru CRP ideal kesim noktası 13,25 olarak bulunmuştur. JADI-E skoruna anlamlı [EAA:0,662(0,541-0,782)/p:0,009] etki gücü mevcuttur(Tablo 27, figür 3). Duyarlılık %57, özgüllük %56 olarak hesaplanmıştır.

Figür 3. JADI-E Başvuru CRP



JADI-E skoru üzerine etkisi olan ortalama yıllık ESH ideal kesim noktası 15,10 olarak bulunmuştur. JADI-E skoruna anlamlı [EAA:0,674(0,567-0,780)/p:0,002] etki gücü mevcuttur (Tablo 27, figür 4). Duyarlılık %63, özgüllük %63 olarak hesaplanmıştır.

Figür 4. JADI-E Yıllık ortalama ESH



5.TARTIŞMA

Jüvenil idiyopatik artrit çocukluk çağının en sık rastlanan kronik artritidir. Hastalığın oluşum mekanizması, kliniği, tedavi yöntemleri, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, prognozu, erişkin yaşlarda seyri ve en nihayet sekel durumu hep ilgi merkezinde olmuştur.Bu yönde yıllardır bilim insanları araştırma ve uygulamalar yapmış olsada, hala aktif olarak incelenen bir konudur. Bu çalışma Türkiyede JİA'lı hastalarda yapılan, sekel durumunun değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Biz çalışmamızın amacına uygun olarak takip süresi 2 yılı geçmiş olan hastaları değerlendirdik. Demografik veriler değerlendirildiğinde hastalık alt grupları içerisinde tanı yaşları ve kız/erkek oranları Türkiye'deki JİA dağılım verileri ile uyumludur(10). Yalnız ERA grubunda kız hasta oranı bizim kohortumuzda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Bölümümüzde daha önce yapılan tüm ERA hastalarının değerlendirildiği çalışmada, literatür ile uyumlu olarak erkek hasta oranı daha yüksektir(53). Biz yaptığımız çalışmadaki bu farklılığı hastaların kesitsel olarak değerlendirilmesine bağlıyoruz.

Hastalarımızın sekel durumunu değerlendirirken aynı zamanda komorbid hastalıkları da gündemimize aldık. Literatürde JİA'ya eşlik eden hastalıkların değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak ailevi Akdeniz ateşi ile beraber olan komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde ilk sırayı JİA'nın aldığını görmekteyiz(60). Ailevi Akdeniz ateşi ve JİA birlikteliğine dair literatür taraması bu birlikteliğin aşırı destruktif seyir ettiğini göstermektedir(61). Bölümümüzde yapılan çalışmada takip edilen 586

FMF hastasına %7,8 oranında JİA eşlik ettiğini tesbit ettik(62). Bu hastalara eşlik eden en önemli JİA alt grubu ERA idi(%6). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da FMF'e eşlik eden ankilozan spondilit oranı %12,9 olarak bildirilmektedir(63)(64). Ailevi Akdeniz ateşine eşlik eden ankilozan spondilit, kronik artrit ve sakroileit hastaları özellikle ülkemizde ilgi ile araştırılmaktadır. Bölümümüzde yapılan çalışmada FMF'e eşlik eden ERA'lı hastaların klasik FMF ve ERA bulgularını daha az gösterdiklerini, erken yaşta tanı almış ERA hastalarında, özellikle plantar fassit bulgusu var ise FMF açısından değerlendirilmeleri gerektiğini tespit ettik(65). Ayrıca ERA grubuna İBH'nın eşlik ettiği de bilinmektedir (66)(67). Bizim de 4 hastamıza İBH eşlik etmekte idi. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve ERA ilişkisine dair çalışmalar patogeneze bağırsaktan geçen bakterilere karşı oluşan antikorların sakroiliak eklem ve entez noktalarında inflamasyona neden olduğunu göstermektedir(66). Ayrıca bizim grubumuzda 4 hastada primer immun yetmezlikli(PİY) hasta mevcuttu. Bu hastalar kullandıkları primer tedaviler yanında MTX de kullanmakta idiler. Primer immun yetmezliklere eşlik eden romatolojik hastalıklar giderek artan sayılarda bildirilmektedir(68). Yine 2012 yılında bölümümüzde yapılan 538 PİY'li hastaların değerlendirilmesinde 1 hastada dermatomiyozit, 1 hastada JİA olduğu bildirilmiştir(68). Bu sayı yıllar içerisinde giderek artmıştır. Juvenil idiyopatik artritli hastalarımızın 6'sına allerjik hastalıklar da eşlik etmekte idi. Juvenil idiyopatik artrit ve atopi birlikteliğine dair çalışma olmamakla beraber, 2018 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan bir tez çalışmasının sonuçlarında; JİA'da allerjik hastalık sıklığı topluma göre azalmış olarak tespit edilmiştir. İki hastalığın beraberliğinde JİA seyri değişmemektedir. Alerji seyirlerindeki hafiflemenin immünolojik mekanizmalar ve/veya artrit tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(60).

Hastalarımızı değerlendirirken ilk önce başvurudaki klinik ve labaratuvar verilerini inceledik. Hastalarımızın başvuru ağırlık ve boy SDS'leri arasında gruplar arasında fark yoktu. Ancak labaratuvar verilerde anemi sJİA'da oJİA'ya göre daha fazla olduğu tespit edildi. Beyaz küre sayısı, ESH ve CRP değerleri sJİA'da diğer JİA alt tiplerine göre anlamlı olarak yüksekti. Juvenil idiyopatik artrit patogenezi otoimmünite ile açıklanmakla beraber, sJİA'nın patogenezinde otoinflamasyonun daha baskın olduğu bilinmektedir(12). Hastalar tanı kriterlerinde de bahis edildiği gibi ateş, yüksek AFR ve ferritin değeri ile başvurumaktadırlar. Oligo JİA'lı hastalarda AFR yüksekliği

beklenmemektedir. Poli JİA ve ERA'da yüksek AFR kötü prognostik kriterler olarak değerlendirilmektedir(8).

Jüvenil idiyopatik artritli hastalar tanı anında, takiplerdeki hastalık aktivite skorlarına göre tedavinin nasıl yapılacağı planlanmaktadır. Bu nedenle son 10 yıl içerisinde hastalık takibinde ACR ve Wallace kriterleri dışında her alt grup için aktivite skorlaması geliştirilmiştir. Bu skorlamaların temelini doktor ve hasta değerlendirme skoru, tutulan eklem sayıları ve AFR oluşturmaktadır(31)(32)(33). Akut faz reaktanları JİA'da spesifik olmasa da tanı ve takipte yol gösterici olarak kullanılmaktadır(69). Çalışmamızda hastalarımızın takip sürecinde yıllık atak sayılarını değerlendirdiğimizde pJİA'lı hastaların diğer JİA gruplarına göre daha yüksek atak sayısına sahip olduklarını tespit ettik. Steroid kullanımı ise sJİA alt grubunda diğerlerine göre yüksek tespit edilmiştir. Sistemik JİA tedavisinin temelini sistemik steroid uygulaması oluşturmaktadır. Tespit edilen bu fark tedavi planlamasının bir sonucudur. Tam tersine lokal steroid uygulamaları bölümümüzde en fazla aynı anda 3-4 ekleme uygulanmaktadır. Bu sonuç istatistiki olarak oJİA'lı hastalara daha fazla İAS uygulaması ile gösterilmiştir. Hastaların takip sürecindeki laboratuvar verileri değerlendirildiğinde sJİA'lı hastaların daha yüksek beyaz küre, ESH, CRP değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu kronik inflamatuvar yükün sJİA alt grubunda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Jüvenil idiyopatik artrit tedavisinin temel amacı inflamatuvar yükü olabildiğince erken ve hızlı bir şekilde bastırmak ve sistemik steroid kullanımını minimuma indirmektir(37). Bu nedenle hastaları takip ederken fırsat penceresi kaçırılmamalıdır. Sistemik steroidlerin kullanımının en aza indirilebilmesi için hastalara DMARD grubu ilaçlar verilmektedir. Güncel kılavuzlara uygun şekilde bölümümüzde hastaların %91'i DMARD tedavisi almıştır. Bu grup ilaçlar içerisinde en büyük oranı MTX teşkil ediyordu. Metotreksat çocuk hastalarda en çok kullanılan, yan etkileri bilinen ve etkinliği gösterilmiş bir ilaçtır(39). Diğer DMARD'lardan olan SSZ'nin özellikle ERA hastalarında ve son ACR 2019 kılavuzuna göre sakroileitli hastalarda kullanımı önerilmektedir(4). Salazoprin kullanımı ile ilgili halen tek randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır(70). Bu nedenle 2019 kılavuzunda sakroileiti olan hastalara yetişkinlerde olduğu gibi biyolojik tedavi önerilmektedir. Ülkemizde sosyal güvenlik şartlarına göre biyolojik tedaviye geçebilmek için en az 3 aylık DMARD kullanımı koşulu mevcuttur.

Bölümümüz tarafından yapılan çalışmada DMARD yanıtınlığına etki eden faktörler değerdendirilmiş olup, istatiki anlamlı olmamakla beraber sakroileit varlığının 2,84 kat yanıtınlık riskini artırdığı gözlemlenmiştir(67). Yapılan survivor analizde DMARD yanıtının sakroileitli hastalarda yaklaşık 20. ayda yarıya indiğı tespit edilmiştir. Her ne kadar ACR sakroileitli hastalarda biyolojik tedaviyi birinci basamakta önermiş olsa da, sakroileitli hastalarda ilk tedavi olarak DMARD seçeneğinin değerdendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz(67). Hastalarımızın yaklaşık %50'sine biyolojik tedavi kullanılmıştır. Biyolojik ajanlar arasında hastanemizde en fazla kullanılan ve etkileri araştırılan ilaç Etanersepttir. Etanersept ülkemizde ilk kullanılmaya başlanan biyolojik ilaçtır. Ayrıca 12 yaş altındaki hastalara tek onaylı olan ilaçtır. Bu nedenle diğer biyolojik ilaçlara göre kullanım oranı daha yüksektir. Kılavuzlarda da belirtildiğı gibi sJİA dışında hastalar en az 3 aylık DMARD tedavisi aldıktan sonra, halen aktivite skorları yüksek ise, biyolojik tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Biyolojik tedavi ve DMARD kullanım süresi ile ilgili olarak bilgilerimiz yeni birilmektedir. Yapılan çalışmalarda MTX tedavisi altında en az 1 yıllık remisyondan sonra tedavinin kesilmesi relaps oranını düşürmektedir(71). Biyolojik tedavinin sonlandırılması ise tam remisyondan 2 yıl sonra olmalıdır(56). Ayrıca önce MTX, daha sonra biyolojik tedavinin kesilmesi önerilmektedir(72). Biyolojik ve beraberinde MTX kullanımının hastalığın progresyonuna daha etkili olduğı bildirilmektedir(4)(73). Literatürde yapılan son çalışmada, standart rejimle(tekli MTX) tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında, Etanersept+MTX kombinasyonu ile tedavi edilen daha fazla hasta ped ACR30 yanıtına, inaktif hastalığa ve remisyona daha hızlı ulaştığı gösterilmiştir(46). Üveitli hastaların sistemik tedavilerinin kesilmesi ile ilgili olarak hem DMARD, hem biyolojik için topikal steroidsiz 2 yıllık remisyon süresinin geçmesi beklenmelidir(40). Bizim hastalarımızda da ortalama MTX kullanım süresi 36 ay, Etanersept kullanım süresi de 32 ay olarak hesaplandı. Bu kullanım süreleri kılavuzların önerdiği sürelerle uyumludur.

Yaptığımız çalışmada bölümümüzde 2 yıl ve üzeri sürede takip ettiğimiz JİA hastalarının hasar değerdendirmelerini yaptık. JADI-A skoru ortanca 0(0-24), JADI-E skoru ortanca 0(0-4) olarak tespit edildi. Diğer çalışmalara göz atacak olursak 2005'te Viola ve ark. yürüttüğü çalışmada ortalama izlenme süresi 7,3 yıl(min5-max 24,5yıl) olan 158 hasta incelenmiş, JADI-A: median 0(0-39), JADI-E median 0(0-7) olarak bulunmuştur(59). Daha sonra 2016'da Menon ve arkadaşları benzer şekilde sistemik,

oligo ve poli JİA tanılı ortalama 2 yıl takip edilmiş 1064 hastayı değerlendirmiş, JADI-A indexini 0(0-52), JADI-E indexini 0(0-6) olarak saptamışlar(74). Sonrakı yıllarda da JADI öğelerini seçici olarak değerlendiren çalışmalar yapılarak literatüre belli katkı sağlanmış, bizim çalışmamızın da bu sıralarda yer alacağına, ileride birçok araştırmaya öncüllük edeceğine ümit ediyoruz.

JADI-A skoru üzerine etkili risk faktörlerini değerlendirdiğimizde yıllık atak sayısının ve ortalama yıllık ESH değerinin bağımsız risk faktörü olduğunu tespit ettik. Ayrıca JADI-A yüksek olan hastalarda MTX kullanım süresinin daha uzun olduğunu ve biyolojik kullanım oranının daha yüksek olduğunu tespit ettik. Beklenildiği üzere alt gruplardan bağımsız olarak hem atağın kontrol edilmesi, hem subklinik inflamasyonun önlenmesi artiküler hasarı azaltacaktır. Hasarlı eklemde aktiviteyi muayene ile tespit etmek daha zor olmaktadır. Muayene kayıtlarının dikkatli değerlendirilmesi son 6 ayda aynı eklemde aynı muayene bulgularının persiste etmesi, hasarı tespit etmeyi sağlar. Eğer eklem aktif değil ve sekelli ise, tedavi süresi ve miktarında artış yapmak yerine, rehabilitasyon uygulamaları daha ön plana geçmelidir. Bizim hastalarımızda JADI-A yüksek olanlarda MTX ve biyolojik kullanım süresinin uzunluğunu sekelin aktivite ile karıştırılmış olabileceğine bağlıyoruz. Kayıtların daha dikkatli tutulması ve incelenmesi gereksiz tedavilerin uygulanmasından hastalarımızı koruyacaktır.

Yaptığımız çalışmada sensitivite ve spesifitesi yüksek olmamakla beraber yıllık atak sayısının 2'nin altında, ESH değerinin 15'in altında tutulması artiküler hasarı engellemek için yol gösterici olabilir. Artiküler hasarla ilgili olarak Menon ve arkadaşlarının sJİA ve pJİA'lı hastalarda yaptığı çalışmada sJİA'da artiküler hasarın daha yüksek olduğu, hasatlık süresi ile de hasarın arttığını bildirmişlerdir (74). Hintli ve İtalyan sistemik JİA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda Hintli hastalarda artiküler hasarın daha yüksek olduğu, bu durumun teşhisteki gecikmeler, multidisipliner yaklaşımın olmaması, uzun süreli steroid kullanımı ve biyolojik ilaçlara ulaşmadaki zorluklara bağlı olduğu düşünülmüştür(75). Bizim hastalarımız içerisinde de JİA alt tipi istatiki olarak anlamlı gözükme de, en çok hasarlı eklem sahip olan alt grup pJİA ve sJİA'lı gruptur. Biyolojik öncesi ve sonrası hasarın değerlendirildiği Gabriella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1986 ila 1999 yılları arasında MTX kullanan ve 2000 ila 2017 yılları arasında biyolojik alan hastaların hasar indeksleri kıyaslanmıştır(76). Biyolojik dönemdeki hastaların eklem hasarları daha düşük bulunmuştur. Yapılan

çalışmada TME ve ayak bileği eklemi hasarında değişim gözlenmemiştir. Bunun nedeni olarak biyolojik tedavi döneminde TME'deki semptom şiddetinin belirgin olmaması, ayak bileği ekleminde ise anatomik yapının karmaşıklığı nedeni ile artrit bulgularının gözden kaçması olarak değerlendirmişlerdir(76).

Ekstraartiküler hasarlar değerlendirildiğinde JADI-E skoru üzerine başvurudaki CRP değerinin ve ortalama yıllık ESH'nin bağımsız risk faktörü olduğunu tespit ettik. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olmamakla beraber başvuru CRP'nin 15 üzeri ve yıllık ortalama ESH'nin de 15 ve üzeri olması ekstraartiküler skoru öngörmede kılavuzluk edebilir. Menon ve ark. yaptığı çalışmada ekstraartiküler hasarın sJIA grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(74). Yapılan diğer çalışmada ise ekstraartiküler hasarlar içerisinde büyüme geriliği, kas atrofisi ve bacak boyunda kısalık en sık olarak tespit edilmiştir(75). Bizim yaptığımız çalışmamızda da ekstraartiküler hasar içerisinde ilk sırayı boy kısalığı(%9,8), ikinci sırayı katarakt(%4,9), üçüncü sırayı da stria(%3,9) almakta idi. Hastaların büyüme geriliğine neden olan önemli faktörler kronik inflamasyon ve steroid tedavisidir. Makearlan ve arkadaşları JIA'lı hastaların %39'unda 3 yıl sonra büyüme geriliği olduğunu tespit etmişlerdir(77). Bu hastaların büyük bölümünün boy Z-skorlarında düşüş tespit edilmiştir. Bu hastaların %90'nını sJIA'lı hastalar oluşturmaktadır ve GK tedavi ortanca süresi 46 haftadır. 2020'de yayınlanan bir çalışmada ise steroid ilişkili JADI-E ögeleri araştırılmış,6 aylık nisbeten kısa süreli GK tedavisi alan pJIA/sJIA'lı çocukların düşük kilo ve gecikmiş ergenliğe eğilimli olduğu sonucu hasıl olmuştur(78).

Çalışmamızda ayrıca JADI-E skoru içerisinde bulunmayan malnütrisyon, obezite, hirsutizm, adrenal supresyon,osteoporoz ve MAS gelişimi de değerlendirilmiştir. Bahis edilen bu komplikasyonların hepsi steroid tedavisi ile ilişkilidir. Yıllık steroid miktarı multivariate analizde bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Bunun nedeni hastaları steroid tedavisinden kurtarmak için kullanılan DMARD'lar ve biyolojik ajanlar olabilir. Yapılan bir Alman çalışmasında da sJIA'da 2000'li yıllardan sonra yüksek doz steroid tedavisinin daha öncesine göre daha az kullanıldığı bildirilmiştir(71).

Hastalarımızın %6,9'da(14) adrenal supresyon mevcuttu, bunun büyük bölümünü sistemik ve pJIA'lı hastalar oluşturmakta idi. Literatürde romatolojik hastalığı olan ve steroid kullanan hastaların yaklaşık yarısında adrenal supresyon olduğu

söylenmiştir(79). Hastaların steroid azaltılması aşamasında, adrenal supresyonun kontrol edilmesi önerilmektedir(77).

Jüvenil idiyopatik artritli hastalarda osteoporozun nedenleri inflamasyon, GK tedavisi ve immobilizasyondur. Yani JİA'nın kendisi kemik mineral dansitesinin düşmesi için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda %3,9 oranında osteoporoz tespit edildi. Rodd ve arkadaşları steroid kullanan %6 çocuk romatoloji hastasında %6 oranında vertebral fraktür tespit etmişlerdir, bu hastaların %36,7'ni JİA, bunların da yarısını sJİA oluşturmaktadır(80). Le Blanche ve ark. yaptıkları çalışmada 0,5mg/kg/gün'lük steroid doz artışının fraktür riskini 2 kat artırdığını belirtmişlerdir(81). İnflamasyonun hızlı bir şekilde durdurulması, mobilizasyonun sağlanması, GK tedavisinin en kısa zamanda kesilmesi osteoporoz riskini en aza indirecektir. Steroid ilişkili JADI-E skorunu düşürmek için sJİA'lı hastalarda erken İL-1 reseptör antagonisti ile birinci basamak tedavi uygulanması, inaktif hastalığa ulaşmak ve sürdürmek için önerilmektedir. Bu sayede sJİA'da GK ile ilişkili hasarı önlemek mümkün olabilecektir(82). Bölümümüzde yapılan bir başka çalışmada sJİA'lı hastaların progresyonuna etki eden faktörler değerlendirilmiştir(15). Steroid doz ve süresinin prognoza etkili olmadığı, eşik sürenin ise 1,5 ay olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle sJİA tedavisinde steroid tedavisini uzun tutmanın gerekli olmadığını düşünüyoruz(15).

Hastalarımızın %2,5'de osteonekroz tespit edildi. Osteonekroz uzun süreli steroid kullanımı ile ilişkili olabileceği gibi kısa süreli kullanımda da görülebilir. Çocuklarda steroid kullanımına bağlı osteonekroz büyük oranda hematolojik hastalıklarda çalışılmış olup romatolojik hastalıklardaki bilgiler kısıtlıdır. Önemli bir nokta otoimmün artritnin kendisinin de osteonekroza neden olabileceğidir(83).

Glukokortikoidlerin lokal ve sistemik kullanımı oküler yan etkilere neden olmaktadır. Özellikle 3 ayı geçen topikal steroid kullanımı katarkt riskini artırmaktadır. Aynı şekilde sistemik steroid kullanımı da katarkt ve oküler hipertansiyon riskini artıran faktörlerdir. Bizim hastalarımızın %4,9'da katarkt meydana gelmiştir, bunların yarısına da cerrahi müdahale uygulanmıştır. Steroidlerin oküler yan etkilerinden dolayı JİA ile ilişkili üveitli hastaların tedavi planlamasında romatoloji bölümü devreye girmekte, DMARD ve biyolojik ilaç kullanımını yönlendirmektedir(84).

JADI indeksini kullanan çalışmalar daha çok Hindistan tarafından yayınlanmıştır. 2008'deki bir çalışmada ERA hastaları için JADI değerlendirmesi yapılmış, hastaların dörtte üçünün fonksiyonel sınırlılıklarının olduğu tespit edilmiştir(36). JADI'nın ERA'daki eklem ve eklem dışı hasarı ölçmek için kullanışlı bir index olduğu, bununla birlikte, alt ekstremitte eklem hasarını, entezit, omurga hasarını yeterli yansıtmadığı iddia edilmiştir(36). ERA'daki yararlılığının artırılması için JADI'ya omurga, ayak eklemleri ve entezit skorunun dahil edilmesi önerilmiştir(85). Bizim yaptığımız çalışma ile de ekstraartiküler bulguları değerlendirirken steroid yan etkisine ait daha objektif verilerin skorlamaya dahil edilebileceğini farkettilik. Biz adrenal supresyon değerlendirmesi, osteoporoz değerlendirmesi için DEXA alışması, obesite ve malnütrisyon değerlendirmesi için SDS skorlarının değerlendirmeye eklenebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Veriler retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Takip sürecindeki aktivite skorlarına tam olarak erişim sağlanamamıştır. Bunun nedeni yıllar içerisinde değişen skorlama hesaplamaları olmakla beraber, özellikle VAS skorlarının eksik kaydedilmesidir. Ancak son muayenede tüm değerlendirme parametreleri elde edilmiştir. Çalışmamızda bu eksikliği kapatabilmek için ayrıntılı olarak yıllık atak sayıları, yıllık median inflamatuvar belirteçler, ataklarda kullanılan ilaçlar ve dozları ayrıntılı olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmamızın güçlü tarafıdır.

6. SONUÇ

Biz bu çalışma ile biyolojik dönemde takip edilen JİA'lı hastaların hasar skorlamalarını değerlendirdik. Bu çalışma biyolojik dönemde Türkiye'de yapılmış ilk hasar değerlendirmesi olması nedeniyle literatüre önemli katkıları olacaktır. Hasar skorlarımız literatür verilerine göre oldukça düşüktür. Bunun nedenini çalışmaların yapıldığı ülkelerde biyolojik ilaçlara ulaşımın kısıtlılığı olarak değerlendiriyoruz. Yaptığımız bu çalışma ile juvenil idiyopatik artritli hastaların artiküler ve ekstra-artiküler hasar durumlarını değerlendirmekle aşağıdaki sonuçları elde ettik:

1. Çalışmaya toplam 202 hasta alındı. Demografik veri analizinde hastalık alt grupları içerisinde tanı yaşları ve kız erkek oranları Türkiye'deki JİA dağılım verileri ile uyumlu olup, sadece ERA alt grubunda kız hasta oranı erkeklerden daha yüksek bulundu. Bu uyumsuzluğu hastaların kesitsel değerlendirilmesine bağladık.
2. Hastaların ortalama takip süresi 5 yıl idi.
3. Hastaların %45,3'ü komorbid hastalığa sahipti. Komorbid hastalıklar içerisinde en sık FMF eşlik ediyordu.
4. Hastalarımızın başvuruındaki labaratuvar verilerine bakıldığında tanı anında lökositoz, AFR yüksekliği ve anemi en fazla sJİA alt grubunda görüldü.
5. Hastaların takiplerinde yıllık atak sayısının pJİA grubunda, WBC sayısı ve AFR yüksekliğinin ise sJİA hastalarında yüksek olduğu tespit edildi.

6. Sistemik steroid tedavisi en yüksek sJİA grubuna uygulanmıştı. Hastaların %91'ine DMARD tedavisi verildi. Bunların içerisinde MTX tedavisi en sık kullanılan idi, ortalama kullanım süresi 36 aydı.
7. Hastalarımızın %50'sine biyolojik tedavi uygulanmış olup, onlar arasında en fazla Etanersept kullanılmıştı. Hastalarımızda ortalama kullanım süresi 32 aydı.
8. JADI-A üzerine yıllık atak sayısı ve ESH bağımsız risk faktörü idi. Çalışma sonucu yıllık atak sayısının 2'nin, ESH'nin 15'in üzerinde olması artiküler hasarı öngördürebilir.
9. Çalışmamızda JİA alt tipi istatiki olarak anlamlı gözükme de, en çok hasarlı ekleme sahip olan alt grup pJİA ve sJİA'lı grup idi.
10. JADI-E üzerine başvuru da CRP ve yıllık ESH ortalama değeri bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Başvuru da CRP değeri 15 mg/L üzeri ve yıllık ortalama ESH değeri 15 mm/h üzerinde olması ekstra-artiküler hasarı öngörmede yol gösterebilir.
11. Bizim yaptığımız çalışmamızda ekstraartiküler hasar içerisinde ilk sırayı boy kısalığı(%9,8), ikinci sırayı katarakt(%4,9), üçüncü sırayı da stria(%3,9) almakta idi.
12. Ayrıca JADI-E skoru içerisinde bulunmayan malnütrisyon, obezite, hirsutizm, adrenal supresyon ve osteoporoz gelişimini de incelemiş olduk. Adı geçen komplikasyonların çoğu steroid tedavisine bağlı gelişmekte idi.
13. Çalışmamızdan yola çıkarak JADI-E skorlamasına hirsutizm, adrenal supresyon, osteoporoz değerlendirmesi için DEXA çalışması ve obezite değerlendirmesi için SDS skorlarının eklenebileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. International League of Associations for Rheumatology. rs on e ur na l o f R m er e um at Co r ht International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis : Second Revision , Edmonton , 2001 rig s se. The Journal of Rheumatology. 2001;31(2):390–2.
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care & Research [Internet]. 2011 Apr;63(4):465–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20460>
3. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among C. Arthritis & Rheumatism [Internet]. 2013 Oct;65(10):2499–512. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38092>
4. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care & Research [Internet]. 2019 Jun 25;71(6):717–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.23870>
5. KASAPÇOPUR Ö ŞEE. JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT. In: KASAPÇOPUR Ö., MAKAY B. l ÜE, editor. ÇOCUK ROMATOLOJİ KİTABI. 1st ed. ANKARA: GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ; 2018. p. 95–116.
6. A.V. C. Memoire sur les coïncidences pathologiques du rhumatisme articulaire chronique. Social Biology. 1864;
7. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International

- Consensus. The Journal of Rheumatology [Internet]. 2019 Feb;46(2):190–7. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.180168>
8. Ross E. Petty, Ronald M. Laxer LRW. Juvenil Idiopathic Arthritis: Classification and Basic Concepts. In: Ross E. Petty, Ronald M. Laxer LRW, editor. Pediatric Rheumatology. 8th ed. USA. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 209–93.
 9. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. The Journal of rheumatology [Internet]. 1998 Dec;25(12):2445–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858443>
 10. Demirkaya E, Özen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Ünsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: Results from the registry of the Turkish paediatric rheumatology association. Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29(1):111–6.
 11. Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. Modern Rheumatology [Internet]. 2019 Jan 2;29(1):41–59. Available from: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1514724>
 12. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçocu Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan Medical Journal [Internet]. 2017 Mar 15;34(2):90–101. Available from: <http://balkanmedicaljournal.org/en/juvenile-idiopathic-arthritis-133328>
 13. C Lomater 1, V Gerloni, M Gattinara, J Mazzotti, R Cimaz FF. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. J Rheumatol . 2000;27(2):491–6.
 14. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2004 Nov;31(11):2290–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517647>
 15. Paç Kısaarslan A, Özdemir Çiçek S, Şahin N, Başol M, Doğantan Ş, Taşkın SN,

- et al. Factors and glucocorticoid usage affecting the prognosis of systemic JIA. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* [Internet]. 2021 Mar 24;ped.14706. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.14706>
16. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. IMMUNOLOGY A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* [Internet]. 2013;9(1):1. Available from: *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*
 17. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2016 Mar 10;75(3):481–9. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-208982>
 18. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2019 Jun 25;71(6):864–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.40885>
 19. Friend L, Widmann RF. Advances in management of limb length discrepancy and lower limb deformity. *Current opinion in pediatrics* [Internet]. 2008 Feb;20(1):46–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197038>
 20. GABRIELLA GIANCANE, 1 SILVIA PEDERZOLI, 1 XIMENA NORAMBUENA, 1 MAKI IOSELIANI 1, JULIANA SATO, 1 MARIA CHIARA GALLO, 1 GIORGIA NEGRO, 1 ANGELA PISTORIO 1, NICOLINO RUPERTO, 1 ALBERTO MARTINI 2 AND ANGELO RAVELLI2. Frequency of Radiographic Damage and Progression in Individual Joints in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(1):27–33.
 21. Mäkitie OM. Prevalence of Vertebral Compression Fractures and Associated

- Factors in Children and Adolescents with Severe Juvenile Idiopathic Arthritis. 2012;365–73.
22. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;58(4):1189–96.
 23. Billiau AD, Hu Y, Verdonck A, Carels C, Wouters C. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: prevalence, clinical and radiological signs, and relation to dentofacial morphology. *The Journal of rheumatology* [Internet]. 2007 Sep;34(9):1925–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696265>
 24. Marinka Twilt 1, Shell MLM Moberg, Lidia R Arends, Rebecca van Cate L van S-S. Temporomandibular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1418–22.
 25. Twilt M, Schulten AJM, Verschure F, Wisse L, Prahl-Andersen B, Van Suijlekom-Smit LWA. Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2008;59(4):546–52.
 26. Kirsten Minden, 1 Martina Niewerth, 2 Joachim Listing, 2 Thomas Biedermann, 3 Matthias Bollow, 4 Monika Scho¨ntube 3 and Angela Zink. Long-Term Outcome in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Kirste. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2002;46(9):2392–401.
 27. Saurenmann RK, Levin A V, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis and rheumatism* [Internet]. 2007 Feb;56(2):647–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17265500>
 28. Bolt IB, Cannizzaro E, Seger R, Saurenmann RK. Risk factors and longterm outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland. *The Journal of rheumatology* [Internet]. 2008 Apr;35(4):703–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18278829>

29. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Internet]. 2017 Dec 27;53(3):371–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8632-5>
30. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2012;64(7):17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21625>
31. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 2009 May 15;61(5):658–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.24516>
32. Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, Puzone L, El Miedany Y, Pal P, et al. Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Revmatologia (Bulgaria)*. 2020;59(11):3505–14.
33. Weiss PF, Colbert RA, Xiao RUI, Feudtner C, Beukelman T, Witt ESIMDE, et al. Development and Retrospective Validation of the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(12):1775–82.
34. Ozdogan H, Ruperto N, Kasapçopur O, Bakkaloglu A, Arisoy N, Ozen S, et al. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clinical and experimental rheumatology* [Internet]. 2000;19(4 Suppl 23):S158-62. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/11510308>
35. Paç Kisaarslan A, Sözeri B. The outcome measures in Juvenile idiopathic arthritis: Review. *Türkiye Klinikleri Pediatri*. 2016;25(2):101–9.
36. Pradip Kumar Sarma RM and AA. Outcome in patients with enthesitis related arthritis (ERA): juvenile arthritis damage index (JADI) and functional status. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6(18):1–7.
37. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an

- international task force. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2018 Apr 11;77(6):819–28. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2018-213030>
38. Horton DB, Onel KB, Beukelman T, Ringold S. Attitudes and Approaches for Withdrawing Drugs for Children with Clinically Inactive Nonsystemic JIA: A Survey of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 2017 Mar;44(3):352–60. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.161078>
 39. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatric Rheumatology* [Internet]. 2018 Dec 11;16(1):46. Available from: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-018-0255-8>
 40. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, De Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: The SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(8):1107–17.
 41. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 16, *n engl j med*. 2005. Available from: www.nejm.org
 42. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2012;64(5):625–39.
 43. Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology International* [Internet]. 2019;39(1):13–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4168-0>
 44. Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Galasso R, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis.

- Rheumatology [Internet]. 2011 Sep 1;50(9):1627–34. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ker165>
45. Ho AC, Wong S, Leung LC, Chan WK, Chong PC, Tse NK, et al. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in juvenile idiopathic arthritis of polyarticular course, enthesitis-related arthritis, and psoriatic arthritis: a consensus statement. Hong Kong Medical Journal [Internet]. 2020 Jan 22;26(1):56–65. Available from: <https://www.hkmj.org/abstracts/v26n1/56.htm>
 46. Alexeeva E, Horneff G, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Nikishina I, Zholobova E, et al. Early combination therapy with etanercept and methotrexate in JIA patients shortens the time to reach an inactive disease state and remission: results of a double-blind placebo-controlled trial. Vol. 19, Pediatric Rheumatology. 2021.
 47. Blazina Š, Markelj G, Avramović MZ, Toplak N, Avčin T. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. Pediatric Drugs [Internet]. 2016 Dec 2;18(6):397–412. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40272-016-0186-0>
 48. Alberdi-Saugstrup M, Zak M, Nielsen S, Herlin T, Nordal E, Berntson L, et al. High-sensitive CRP as a predictive marker of long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology International. 2017;37(5):695–703.
 49. ENRICO FELICI, CRISTINA NOVARINI, SILVIA MAGNI-MANZONI, ANGELA PISTORIO, ALESSANDRA MAGNANI, ELENA BOZZOLA, ANTONELLA BUONCOMPAGNI, ALBERTO MARTINI and AR. Course of Joint Disease in Patients with Antinuclear Antibody-positive Juvenile Idiopathic Arthritis. The Journal of rheumatology. 2005;32:1805–10.
 50. Brunner J, Sitzmann FC. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology. 2006;449–51.
 51. Chang P, Yang C, Cheng C, Yu K. Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016;880–6.

52. Ross E. Petty, Ronald M. Laxer LRW. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 188–267. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323241458000569>
53. Pac Kisaarslan A. Evaluation of the Thicknesses of Cartilage and Enthesis in Familial Mediterranean Fever and Enthesitis-Related Arthritis. Northern Clinics of Istanbul. 2020;7(6):591–6.
54. Tok F, Demirkaya E, Özçakar L. Musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology. Pediatric Rheumatology. 2011;9:1–6.
55. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2015 Oct;74(10):1854–60. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2014-205372>
56. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, Scoccimarro E, Giani T, Taddio A, et al. Flares After Withdrawal of Biologic Therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical and Laboratory Correlates of Remission Duration. Arthritis Care & Research [Internet]. 2018 Jul;70(7):1046–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23435>
57. Halyabar O, Mehta J, Ringold S, Rumsey DG, Horton DB. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. Pediatric Drugs [Internet]. 2019 Dec 1;21(6):469–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00362-6>
58. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 21(5 Suppl 31):S89-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14969057>
59. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & Rheumatism [Internet]. 2005 Jul;52(7):2092–102. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21119>

60. Pinar Özge Avar Aydın. The tendency of atopy in juvenile idiopathic arthritis. İstanbul Üniversitesi / Cerrahpaşa Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2018.
61. Rozenbaum M, Rosner I. Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever (FMF). Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 22(4 Suppl 34):S75-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15515792>
62. PAÇ KISAARSLAN A, ÖZDEMİR ÇİÇEK S, ŞAHİN N, TAŞKIN SN, POYRAZOĞLU H, GÜNDÜZ Z, et al. AİLEVİ Akdeniz Ateşi Tanısına Eşlik Eden Hastalıklar: Tek Merkez Deneyimi. Bozok Tıp Dergisi. 2020;3:105–10.
63. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: Further evidence for the connection. Arthritis Research and Therapy [Internet]. 2013;15(1):R21. Available from: <http://arthritis-research.com/content/15/1/R21>
64. Oku B, Duymaz-tozgir J, Cakiris A, Abaci N, Cosan F, Duran U. Association of Familial Mediterranean Fever – Related MEFV Variations With Ankylosing Spondylitis. 2010;62(11):3232–6.
65. Paç Kisaarslan A, Şahin N, Özdemir Çiçek S, Gündüz Z, Poyrazoğlu H, Düşünsel R. Evaluation of familial Mediterranean fever patients concomitant with juvenile spondyloarthropathy. Modern Rheumatology [Internet]. 2020;0(0):000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2020.1812809>
66. Horton DB, Sherry DD, Baldassano RN, Weiss PF. Enthesitis is an Extraintestinal Manifestation of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Annals of paediatric rheumatology [Internet]. 2012 Jan 10;1(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349861>
67. Pac Kisaarslan A, Sozeri B, Gunduz Z, Zararsiz G, Poyrazoglu H, Dusunsel R. Evaluation of factors affecting the duration of disease-modifying anti-rheumatic drugs application in patients with enthesitis-related arthritis. European Journal of Rheumatology. 2019;6(3):130–5.

68. Patiroglu T, Gungor H, Unal E. Autoimmune diseases detected in children with primary immunodeficiency diseases: Results from a reference centre at middle anatolia. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2012;59(3):343–53.
69. Sumantra Sarkar, Md. Mahboob Alam GD& SD. Inflammatory Markers and Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Indian Journal of Pediatrics* volume. 2017;84:349–56.
70. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernández-Garduño A, Goycochea-Robles M V. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(10):941–2.
71. Klotsche J, Minden K, Niewerth M, Horneff G. Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(7):996–1002.
72. Tiller G, Buckle J, Allen R, Munro J, Gowdie P, Cox A, et al. Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: One year outcomes of an inception cohort of Australian children. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16(1):1–10.
73. Muller PH, Brinkman DMC, Schonenberg-Meinema D, Van Den Bosch WB, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ, et al. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(1):51–9.
74. Menon NVB, Peethambaran G, Puthiyapurayil AT, Nambudakath C, Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *International Journal of Rheumatic Diseases* [Internet]. 2018 Apr;21(4):871–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1756-185X.12886>
75. Dewoolkar M, Cimaz R, Chickermane PR, Khubchandani RP. Course, Outcome and Complications in Children with Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Indian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2017 Apr 23;84(4):294–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-017-2293-5>
76. Giancane G, Muratore V, Marzetti V, Quilis N, Benavente BS, Bagnasco F, et al.

- Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2019 Dec 8;21(1):168. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1950-7>
77. McErlane F, Carrasco R, Kearsley-Fleet L, Baildam EM, Wedderburn LR, Foster HE, et al. CERken juvenil idiyopatik artritte büyüme paternleri: Çocukluk Çağı Artrit Prospektif Çalışmasının (CAPS) Sonuçları. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [Internet]. 2018;48(1):53–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.002>
 78. Sandra, Helena, Machado a B, Ricardo, M., Xavier b C, et al. Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis. *Journal de Pediatria (Rio J)*. 2020;96(1):100–7.
 79. Ahmet A, Brienza V, Tran A, Lemieux J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Frequency and Duration of Adrenal Suppression Following Glucocorticoid Therapy in Children With Rheumatic Diseases. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2017 Aug 10;69(8):1224–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.23123>
 80. Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: A national observational study. *Arthritis Care and Research*. 2012;64(1):122–31.
 81. LeBlanc CMA, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimarri R, Miettunen P, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(9):1667–75.
 82. Nienke M. ter Haar, 1 E. H. Pieter van Dijkhuizen, 1 Joost F. Swart, 1 Annet van Royen-Kerkhof, 1 Ayman el Idrissi 2, Arjen P. Leek, 2 Wilco de Jager, 1 Mark C. H. de Groot, 1 Saskia Haitjema, 1 Dirk Holzinger, 3 Dirk Foell 4, Jorg van Loosdregt, 1 Nico M. Wulffraat, 1 Sytze de Roock 1 and Sebastiaan J. Vastert 1. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin- 1 Receptor Antagonist as First- Line Monotherapy in New- Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis:

- Results From a Five- Year Follow- Up Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71:1163–73.
83. Horton DB, Haynes K, Denburg MR, Thacker MM, Rose CD, Putt ME, et al. Oral glucocorticoid use and osteonecrosis in children and adults with chronic inflammatory diseases: A population-based cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(7).
 84. Reiff A, Kadayifcilar S, Özen S. Rheumatic Inflammatory Eye Diseases of Childhood. *Rheumatic Disease Clinics of North America* [Internet]. 2013;39(4):801–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2013.05.005>
 85. Singh YP, Aggarwal A. A modified juvenile arthritis damage index to improve articular damage assessment in juvenile idiopathic arthritis — enthesitis-related arthritis (JIA-ERA). *Clinical Rheumatology*. 2012;767–74.

EKLER

EK 1. ACR 2011 kılavuzu

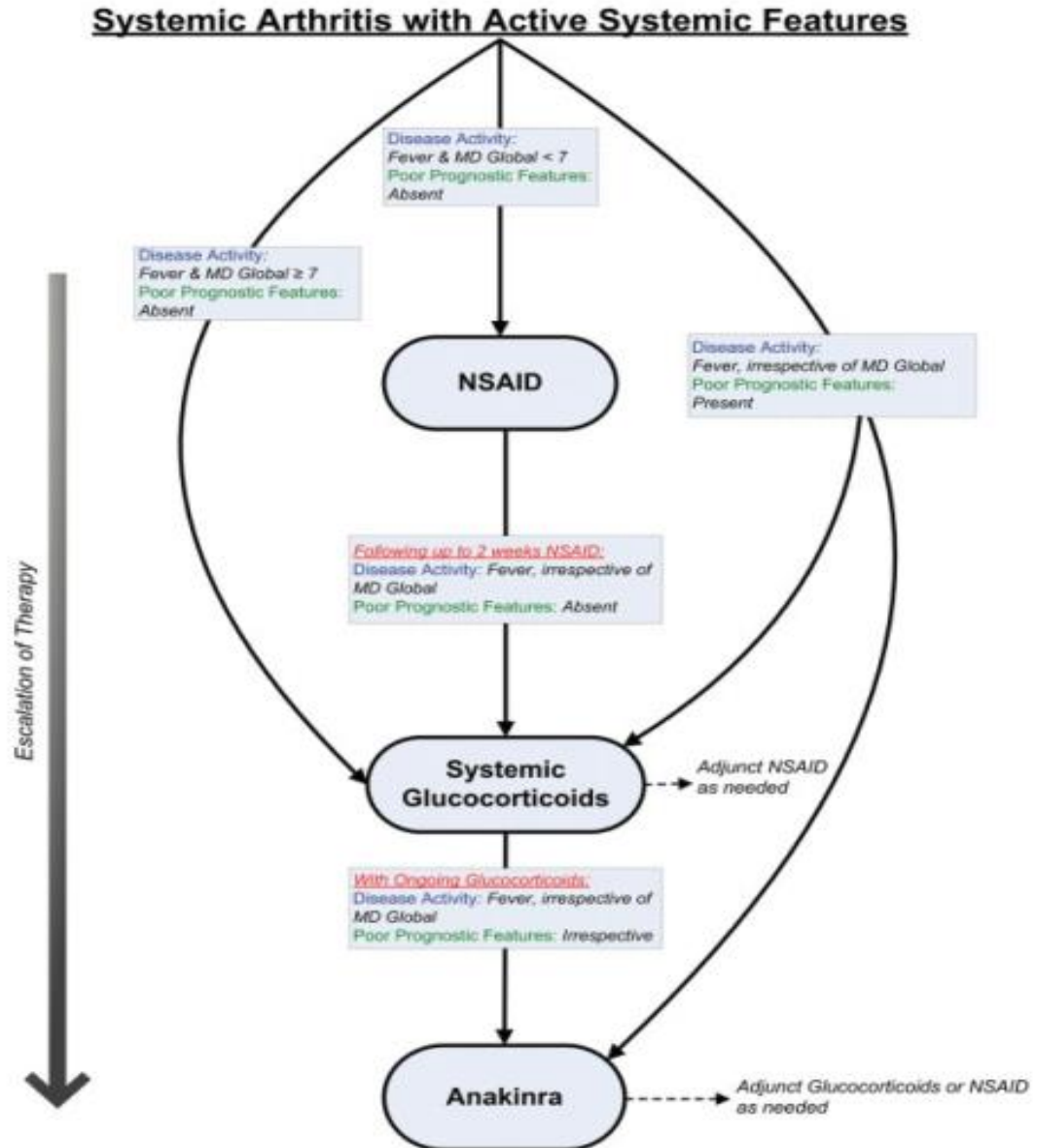


Figure 3. Treatment recommendations for patients with systemic arthritis and active systemic features (and without active arthritis). These recommendations are intended for patients with juvenile idiopathic arthritis who have systemic arthritis with active systemic features and without active arthritis. Recommendations are based upon duration of current therapy, disease activity, and features of poor prognosis. If criteria for escalation of therapy are not met, then continue current therapy along with adjunct nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), as needed. Recommendations for reduction of therapy are not addressed. See Table 4 for definitions of disease activity and features of poor prognosis. MD Global = physician global assessment of overall disease activity (range 0–10).

Ek 2. ACR 2013 kılavuzu

PATIENT WITHOUT ACTIVE SYSTEMIC FEATURES & VARYING DEGREES OF SYNOVITIS

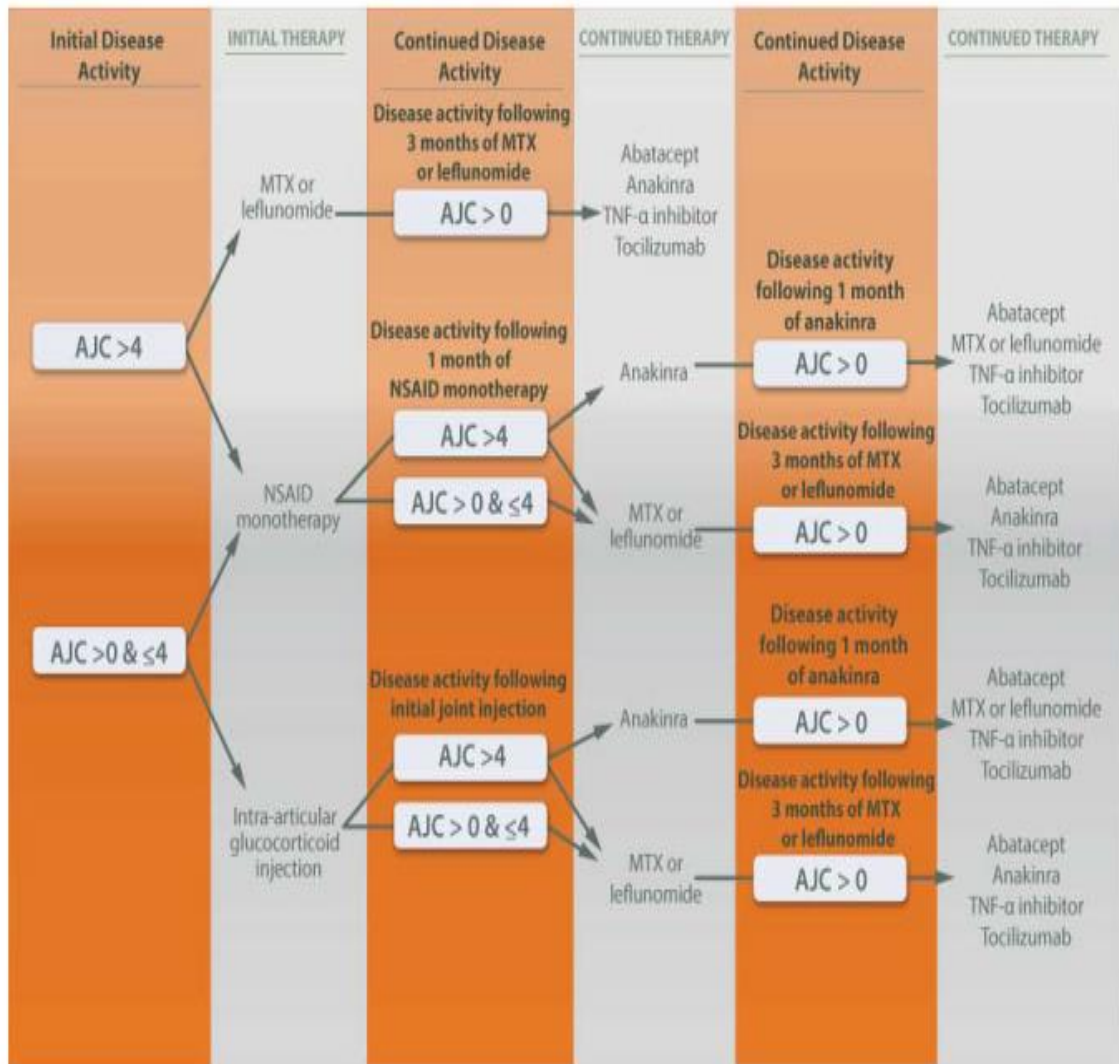


Figure 2. Treatment pathways for patients without active systemic features and with varying degrees of synovitis. The Task Force Panel was asked to rate the appropriateness of therapies based on the total number of active joints (≤ 4 or > 4). Children may qualify for > 1 pathway, in which case it is left to the provider's discretion to choose the path they feel is most appropriate based upon specific patient characteristics and/or patient and family preferences. Steps in the progression of therapy can be additive or sequential, except that therapies with a biologic agent are sequential (combination therapy with a biologic agent is not endorsed). AJC = active joint count; MTX = methotrexate; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; IV = intravenous; TNF α = tumor necrosis factor α .

Ek 3. ACR 2019 kılavuzu

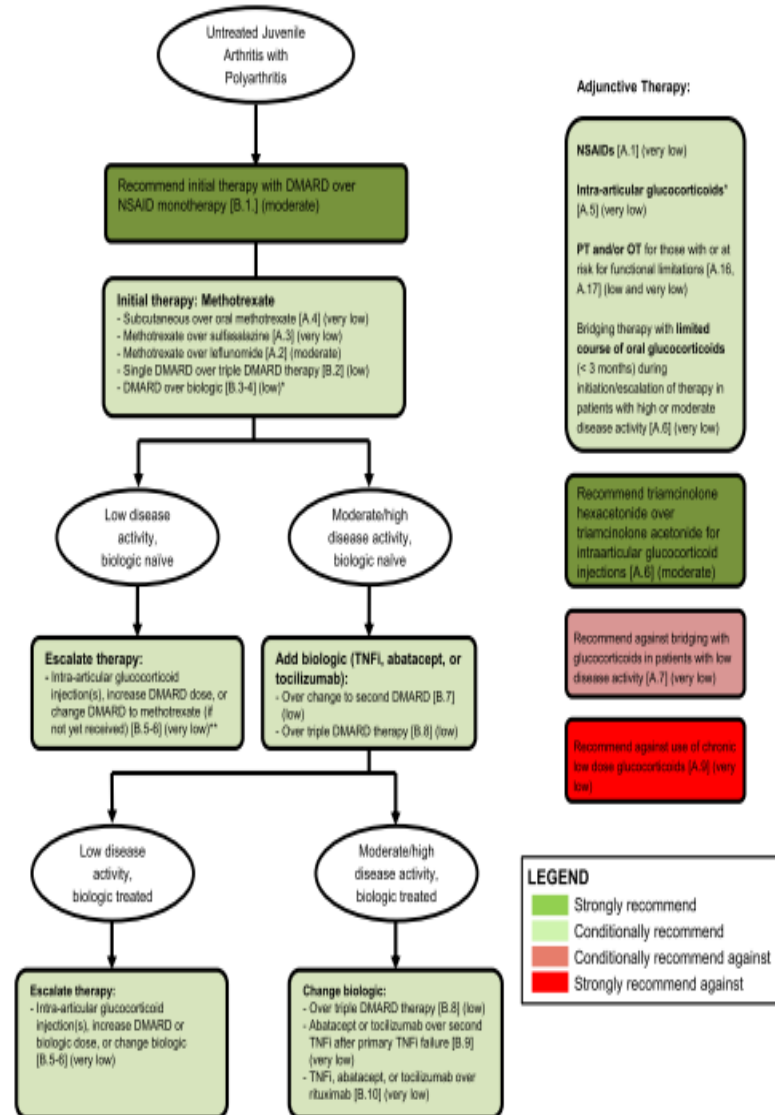


Figure 1. Summary of primary recommendations for the initial and subsequent treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active polyarthritis (see also Tables 3 and 4; for patients with sacroiliitis and/or enthesitis, see also Tables 5 and 6). The clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) was used to define low disease activity (≤ 2.5 with ≥ 1 active joint) versus moderate/high disease activity (> 2.5). Although it is provided as a general parameter, the cJADAS-10 should be interpreted within the clinical context. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment. The Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes (PICO) questions are shown in brackets, and quality of evidence is shown in parentheses. DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; PT = physical therapy; OT = occupational therapy; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor. *DMARD therapy (methotrexate, leflunomide, or sulfasalazine) over biologic recommendation for patients without and those with risk factors, although initial biologic therapy may be appropriate for some patients with risk factors and involvement of high-risk joints, high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage. **Adding a biologic may be considered in biologic-naïve patients with continued low disease activity after escalating therapy (not formally addressed in the guidelines).

Ek 4. JADI-A; JADI-E skorlama sistemi

APPENDIX A: THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX FOR ASSESSMENT OF ARTICULAR DAMAGE (JADI-A) IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX - ARTICULAR DAMAGE				
Patient's surname:		Patient's name:		
Assessment date:		Investigator:		
Definitions for scoring damage in individual joints: contractures and other joint deformities should only be scored when they are completely explained by prior damage, are not due to currently active arthritis, and are present for at least 6 months. For each joint, only the most severe lesion should be scored. Right and left temporomandibular joints, ankle and subtalar joint, and metatarsophalangeal joints of each foot are considered as a single unit. Damage is scored only if present. Damage is often irreversible and cumulative and, thus, damage scores are most frequently expected to increase or remain stable over time. However, in some cases damage scores may decline (i.e., a manifestation which was previously present which has resolved would not be scored at the time of the present assessment). In case a previous JADI evaluation is not available, information on patient's status in the preceding 6 months should be obtained from history and clinical chart.				
Joint type	Definition of articular damage	Score		
Temporomandibular	Micrognathia or face asymmetry that are severe enough to cause relevant esthetic compromise and/or malalignment of the teeth arcades	1		
	Severe restriction of mouth opening (not allowing introduction of three superimposed hand fingers) with radiographic joint changes	2		
Cervical spine	Extension <50% of the normal range or cervical subluxation demonstrated radiographically	1		
	Ankylosis or history of medullary compression or surgical fusion	2		
		Right	Left	
Shoulder	External rotation <50% of the normal range and/or abduction <180° (not above the shoulder plane)	1	1	
	Ankylosis or prosthesis	2	2	
Elbow	Flexion contracture <30°	1	1	
	Flexion contracture >30°, ankylosis or prosthesis	2	2	
Wrist	Extension or flexion <50% of the normal range or subluxation or volar, ulnar or radial deviation	1	1	
	Ankylosis or prosthesis	2	2	
Metacarpophalangeal	Flexion contracture, ulnar or radial deviation = 1 Subluxation, ankylosis or prosthesis = 2	I	1	2
		II	1	2
		III	1	2
		IV	1	2
		V	1	2
Proximal interphalangeal	Flexion contracture = 1 Swan neck or en boutonnière deformity or ankylosis = 2	I	1	2
		II	1	2
		III	1	2
		IV	1	2
		V	1	2
Hip	Internal rotation <10°	1	1	
	Ankylosis or prosthesis	2	2	
Knee	Valgus deviation >15° due to arthritis or flexion contracture <25°	1	1	
	Flexion contracture >25° or prosthesis	2	2	
Ankle	Fixed valgus deformity <20°	1	1	
	Fixed valgus deformity >20°, ankylosis, arthrodesis or prosthesis	2	2	
Metatarsophalangeal	Visible deformity due to arthritis	1	1	
	Arthroplasty of the forefoot	2	2	
	Total score (max 72)			

APPENDIX A: THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX FOR ASSESSMENT OF ARTICULAR DAMAGE (JADI-A) IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

THE JUVENILE ARTHRITIS DAMAGE INDEX - ARTICULAR DAMAGE					
Patient's surname:		Patient's name:			
Assessment date:		Investigator:			
<u>Definitions for scoring damage in individual joints:</u> contractures and other joint deformities should only be scored when they are completely explained by prior damage, are not due to currently active arthritis, and are present for at least 6 months. For each joint, only the most severe lesion should be scored. Right and left temporomandibular joints, ankle and subtalar joint, and metatarsophalangeal joints of each foot are considered as a single unit. Damage is scored only if present. Damage is often irreversible and cumulative and, thus, damage scores are most frequently expected to increase or remain stable over time. However, in some cases damage scores may decline (i.e., a manifestation which was previously present which has resolved would not be scored at the time of the present assessment). In case a previous JADI evaluation is not available, information on patient's status in the preceding 6 months should be obtained from history and clinical chart.					
Joint type	Definition of articular damage		Score		
Temporomandibular	Micrognathia or face asymmetry that are severe enough to cause relevant esthetic compromise and/or malalignment of the teeth arcades		1		
	Severe restriction of mouth opening (not allowing introduction of three superimposed hand fingers) with radiographic joint changes		2		
Cervical spine	Extension <50% of the normal range or cervical subluxation demonstrated radiographically		1		
	Ankylosis or history of medullary compression or surgical fusion		2		
			Right	Left	
Shoulder	External rotation <50% of the normal range and/or abduction <180° (not above the shoulder plane)		1	1	
	Ankylosis or prosthesis		2	2	
Elbow	Flexion contracture <30°		1	1	
	Flexion contracture >30°, ankylosis or prosthesis		2	2	
Wrist	Extension or flexion <50% of the normal range or subluxation or volar, ulnar or radial deviation		1	1	
	Ankylosis or prosthesis		2	2	
Metacarpophalangeal	Flexion contracture, ulnar or radial deviation = 1	I	1	2	1 2
	Subluxation, ankylosis or prosthesis = 2	II	1	2	1 2
		III	1	2	1 2
		IV	1	2	1 2
		V	1	2	1 2
Proximal interphalangeal	Flexion contracture = 1	I	1	2	1 2
	Swan neck or en boutonnière deformity or ankylosis = 2	II	1	2	1 2
		III	1	2	1 2
		IV	1	2	1 2
		V	1	2	1 2
Hip	Internal rotation <10°		1	1	
	Ankylosis or prosthesis		2	2	
Knee	Valgus deviation >15° due to arthritis or flexion contracture <25°		1	1	
	Flexion contracture >25° or prosthesis		2	2	
Ankle	Fixed valgus deformity <20°		1	1	
	Fixed valgus deformity >20°, ankylosis, arthrodesis or prosthesis		2	2	
Metatarsophalangeal	Visible deformity due to arthritis		1	1	
	Arthroplasty of the forefoot		2	2	
Total score (max 72)					

EK 5. Araştırma Kılavuzu

Sıra No:

Adı Soyadı:

Dosya no:

Doğum tarihi/Yaş:

Cinsiyet:

Tanı tarihi:

Tanı yaşı:

ANA:

HLA B27:

RF:

ANTİCCP:

AİLE HİKAYESİ:

Komorbidity1:

Tanı yaşı:

Ek tedavi:

Tanı yılı

Komorbidity2:

	Tanı anı	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl
Aktif eklem/ sayısı						
Hb(YILLIK ORTALAMA)						
ESR						
CRP						
PLT						
WBC						
<u>Tedavi(YILLIK ORTALAMA)</u>						
NSAİ (TOTAL DOZ)						
İA Gc						
Sis Gc						
(mg/kg/yıl)						
DMARD						
Mtx (süre)						
SALA(süre)						
LEF(süre)						
Biyolojik						
ETA (SÜRE)						
ADA(SÜRE)						
INFX(SÜRE)						
TOS(SÜRE)						
CANA(SÜRE)						
ANA(SÜRE)						
ABA(SÜRE)						
TOFA(SÜRE)						
HİDFROKSİK(SÜRE)						
KOLŞİSİN(SÜRE)						

<u>Aktivite skoru (Yıllık ortalama)</u> <u>JADAS/Jspadas</u>						
<u>ÜVEİT</u>						
<u>FTR PROGRAMI</u>						
<u>JADI-A skoru</u> Hasarlı eklem Ankilozlu eklem Protezli eklem						
<u>JADI-E skoru</u> <i>Göz</i> Katarakt Üveite bağlı görme kaybı (cerrahi/körlük) <i>Kutanöz</i> Striarubrae IAE sonrası atrofi HİRSUTİZM KUŞİNGOİD GÖRÜNÜM(AYDEDE YÜZ) <i>Endokrin</i> Büyüme geriliği Boy (SDS) İLK-SON Kilo (SDS)İLK-SON Gecikmiş puberte DM <u>Obezite</u> <u>ADRENAL YETMEZLİK</u> <i>Muskuloskeletal</i> Kas atrofisi Osteoporoz + fraktür/vertebrakollapsı Vertebraanomalisi/kalça kontraktürü Ekstremité uzunluk farkı/ Kemiksegmentalbüyüme anomalisi Avasküler nekroz <u>MAS</u> <u>AMİLOİDOZ</u>						
<u>Görüntüleme</u> XR MR DEXA USG						

Ek 6. Sistemik JADAS sistemik bulgular skorlaması

TABLE 1 Modified Systemic Manifestation Score

Clinical or laboratory feature	Points
Fever ^a	
37.5–38°C	1
>38–39°C	2
>39–40°C	3
>40°C	4
Evanescent erythematous rash	1
Generalized lymphadenopathy (enlargement of >3 lymph node stations)	1
Hepatomegaly and/or splenomegaly	1
Serositis (pleuritis, pericarditis or peritonitis)	1
Anaemia (haemoglobin <9 g/dl)	1
Platelet count >600 × 10 ⁹ /l or ferritin >500 ng/ml	1

^aFever is defined as the maximum temperature either in the past 24 h, 3 days or week. In the assessment of fever, the possible pharmacologic suppression of temperature by paracetamol, NSAIDs or glucocorticoids should be taken into account. Modified with permission from [21].

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Dr. Sevda MAMMADOVA'ya ait “ Jüvenil İdiyopatik Artritli Çocuklarda Sekel Durumunun Değerlendirilmesi” adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’ nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:.../.../2021

JÜRİ

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :